EVOLUCION MOLECULAR DIRIGIDA



NOVIEMBRE 2003
5,50 EURO

Edición española de
SCIENTIFIC AMERICAN

MANIPULACION CEREBRAL

- REGENERACION CEREBRAL
- FARMACOS POTENCIADORES
- ESTIMULACION DEL CEREBRO
- TECNICAS DE OBSERVACION
- ENFERMEDADES MENTALES
- ASPECTOS ETICOS





Edición española de
SCIENTIFIC
AMERICAN

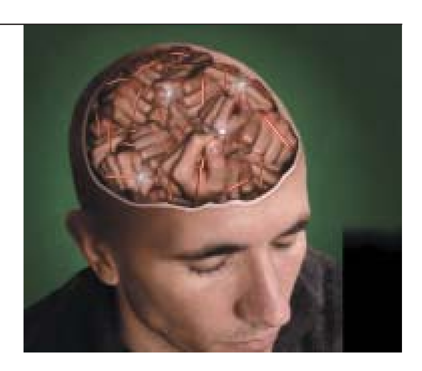
Noviembre de 2003

Número 326













DIRECTOR GENERAL José M.ª Valderas Gallardo
DIRECTORA FINANCIERA Pilar Bronchal Garfella
EDICIONES Juan Pedro Campos Gómez
Laia Torres Casas
PRODUCCIÓN M.ª Cruz Iglesias Capón
Bernat Peso Infante
SECRETARÍA Purificación Mayoral Martínez
ADMINISTRACIÓN Victoria Andrés Laiglesia
SUSCRIPCIONES Concepción Orenes Delgado
Olga Blanco Romero
EDITA Prensa Científica, S. A. Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344 Telefax 934 145 413
www.investigacionyciencia.es

SCIENTIFIC AMERICAN

EDITOR IN CHIEF John Rennie
EXECUTIVE EDITOR Mariette DiChristina
MANAGING EDITOR Ricki L. Rusting
NEWS EDITOR Philip M. Yam
SPECIAL PROJECTS EDITOR Gary Stix
SENIOR EDITOR Michelle Press
SENIOR WRITER W. Wayt Gibbs
EDITORS Mark Alpert, Steven Ashley,
Graham P. Collins, Carol Ezzell,
Steve Mirsky y George Musser
PRODUCTION EDITOR Richard Hunt
VICE PRESIDENT AND MANAGING DIRECTOR, INTERNATIONAL
Dean Sanderson
PRESIDENT AND CHIEF EXECUTIVE OFFICER
Gretchen G. Teichgraeber
CHAIRMAN Rolf Grisebach

DISTRIBUCION

para España:

LOGISTA, S. A.
Aragoneses, 18
(Pol. Ind. Alcobendas)
28108 Alcobendas (Madrid)
Tel. 914 843 900

para los restantes países:

Prensa Científica, S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona
Teléfono 934 143 344

PUBLICIDAD

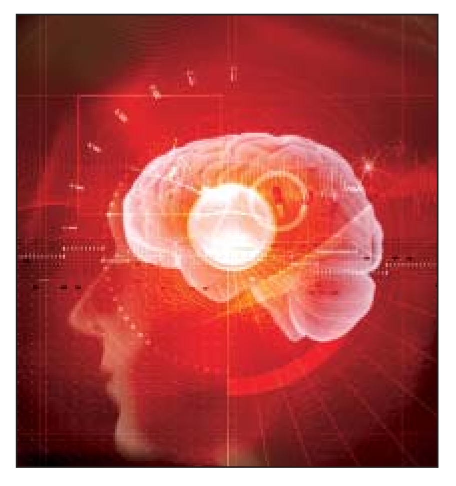
GM Publicidad
Edificio Eurobuilding
Juan Ramón Jiménez, 8, 1.ª planta
28036 Madrid
Tel. 912 776 400
Fax 914 097 046

Cataluña:
QUERALTO COMUNICACION
Julián Queraltó
Sant Antoni M.ª Claret, 281 4.º 3.ª
08041 Barcelona
Tel. y fax 933 524 532
Móvil 629 555 703

COLABORADORES DE ESTE NUMERO

Asesoramiento y traducción:

Luis Bou: *Plasticidad cerebral, Técnicas de observación cerebral* y *Aventuras problemáticas*; Carlos Lorenzo: *Regeneración cerebral*; Esteban Santiago: *Fármacos potenciadores del cerebro*; José Manuel García de la Mora: *Diagnóstico de las enfermedades mentales* y *Etica de la manipulación cerebral*; J. Vilardell: *Hace..., Apuntes, Curiosidades de la física* e *Ideas aplicadas*



Portada: Tom Draper Design

SUSCRIPCIONES

Prensa Científica S. A.
Muntaner, 339 pral. 1.ª
08021 Barcelona (España)
Teléfono 934 143 344
Fax 934 145 413

Precios de suscripción:

	Un año	Dos años
España	60,00 euro	110,00 euro
Extranjero	85,00 euro	160,00 euro

Ejemplares sueltos:

Ordinario: 5,50 euro
Extraordinario: 6,00 euro

—El precio de los ejemplares atrasados
es el mismo que el de los actuales.



ISSN 0210136X Dep. legal: B. 38.999 – 76

Imprime Rotocayfo-Quebecor, S.A. Ctra. de Caldes, km 3 - 08130 Santa Perpètua de Mogoda (Barcelona)

Printed in Spain - Impreso en España



...cincuenta años

APRENDIZAJE INFANTIL. «Resulta interesante estudiar el modo en que los niños aprenden a medir espontáneamente. El doctor Bärbel Inhelder, uno de mis colaboradores, y yo hemos hecho el experimento siguiente: le mostramos a un niño una torre de bloques colocada sobre una mesa y le pedimos que construyera una segunda torre de la misma altura sobre otra mesa (más baja o más alta que la primera) con bloques de un tamaño distinto. El niño empieza mirando en derredor en busca de un patrón de medida. Llama la atención que el primer útil que se le ocurre es su propio cuerpo. Coloca una mano en la cima de la torre y la otra en la base, y tratando de conservar la distancia entre ambas manos se traslada a la otra torre para compararla. Los niños de unos seis años suelen realizar esa operación muy seguros, como si sus manos no cambiaran de posición en el traslado. —Jean Piaget»

POTENCIA COMPACTA. «La turbina de gas, hoy generalmente conocida como motor de chorro, aparecida hace apenas una docena de años, ha progresado con enorme celeridad no sólo en la aviación, sino también en otros campos. Hacia 1965, si no antes, será sin duda alguna el motor de nuestra era. Lo más probable es que transforme por completo el transporte de superficie y revolucione las instalaciones generadoras de energía. Ciertamente, la turbina de gas es la planta motriz más versátil hasta ahora construida por el hombre. Los dos grandes constructores estadounidenses de turbinas de vapor, General Electric y Westinghouse, pusieron a la vez en explotación sus primeros turbogeneradores fijos en 1949 y ya hay 20 en EE.UU.»

...cien años

REVOLUCIÓN EN LA IMPRENTA. «Hace unos diez años se inició la manufactura del aluminio en volumen suficiente para que resulte comercialmente útil. No tardó en descubrirse que a este liviano y blanco metal se le podía hacer apto para la impresión, como si fuera piedra litográfica. Mientras la piedra fue el único material para imprimir en superficies, sólo podíamos disponer de un tipo de impresora, la máquina plana. Pero a una placa metálica se la puede doblar en forma de cilindro. En una prensa rotativa las hojas de papel pasan entre dos cilindros con tanta facilidad como las prendas en una escurridora de lavandería, duplicando el número de impresiones de las lentas impresoras planas. Ello supuso desde luego una revolución en los establecimientos litográficos, hasta que algunos de los talleres más grandes hacen ahora el 90 por ciento del trabajo en prensas rotativas.»

ANTIGÜEDADES CRETENSES. «El doctor Arthur Evans ha suspendido, por ahora, sus grandes trabajos en Creta. ¿Dónde se guardarán los tesoros que ha encontrado? Dada la nacionalidad del doctor Evans, muchos han confiado en que parte de ellos podrían acabar en el Museo Británico. Pero se informa ahora que en Candía se ha puesto la primera piedra de un museo cretense que albergará las inapreciables antigüedades que premiaron al doctor Evans por sus excavaciones en Knosos. Al recordar la vergüenza de los mármoles de Elgin, sólo podemos admitir que es lo justo. Creta, con la que nuestra deuda es inestimable, tiene sin duda todo el derecho a poseer esas muestras de los orígenes de las bellas artes y esas tablillas de arcilla en las que se empezó a escribir la Historia de Europa hace tres mil quinientos años.»



El aprendizaje de los niños, estudiado por Jean Piaget, 1953

...ciento cincuenta años

LA SENDA DE LOS MOSQUITOS. «Hay, no cabe duda, mayor proclividad a la enfermedad durante el sueño que en el estado de vigilia. Quienes pasan la noche en la Campiña de Roma quedan sin remedio infectados por su aire nocivo, mientras que los viajeros que la atraviesan sin detenerse escapan a los miasmas.»

¿QUÉ ES EL CALOR? «¿Qué sabemos del calor como sustancia? ¿Hay un hombre que lo haya visto con sus ojos, manejado con sus manos (como una piedra) o pesado en una balanza? No. Carecemos por completo de pruebas genuinas de su existencia como materia, y nada sabemos de él como tal; ahora bien, en cuanto *cualidad* propia de toda la materia, que se genera en ciertas condiciones, es mucho lo que sabemos. El calor es una propiedad con la que el Gran Hacedor ha dotado a toda materia, al igual que la ha dotado con el atributo de la *pesantez*.»

APUNTES

GEOFISICA

Gaseosa Vostok

Perforar el lago Vostok, la extraña masa de agua que anida a cuatro mil metros de profundidad bajo el hielo antártico, podría hacerlo reventar como una lata pinchada de refresco gaseoso. El Vostok interesa por su frialdad y aislamiento (cabe la posibilidad de que albergue microorganismos singulares); podría servir para los preparativos de la exploración de la luna joviana Europa. El pasado año, unos científicos rusos anunciaron sus planes de perforarlo. Ahora, basándose en el contenido de gas del hielo circundante, un equipo de la NASA informa de que cada litro de agua del lago contiene 2,5 litros de gas comprimido, con una presión del mismo orden que la de una gaseosa sin abrir. Habría que presurizar el orificio de la barrena o dejar que se recongelara; si no, ocurriría un estallido, similar a un géiser, que avenaría el lago y permitiría que entrasen en él contaminantes.



—*J. R. Minkel*



El lago subglacial subterráneo Vostok en una imagen de radar

FARMACOLOGIA Y TOXICOLOGIA

Alucinante

Aceptar un resultado experimental nuevo es en parte un acto de fe, fe que nace del prestigio. Pero Flaubert podría haber escrito en su Diccionario: "*Prestigiosa*. Dícese siempre de ciertas revistas, universidades e instituciones." Por ejemplo, las protagonistas de la siguiente historia. En un experimento realizado en la Universidad Johns Hopkins, cinco monos recibieron dosis de éxtasis espaciadas de manera que equivaliesen al consumo habitual en una *rave party*. Uno murió y otro enfermó. No parece que las personas que lo ingieren alcancen esa misma tasa de mortandad. Pero George Ricaurte y sus colaboradores, responsables del ensayo, sostuvieron que el análisis de los monos demostraba que la 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA), es decir, el éxtasis, atacaba la dopamina, el neurotransmisor cuya merma caracteriza la enfermedad de Pakinson. De ahí a afirmar que bastaba una noche extática para correr el riesgo de acabar padeciendo más tarde el Parkinson no había más que un paso. (En una investigación anterior habían ya observado un efecto negativo en la serotonina, aunque no tan ominoso.) Se publicó en 2002 en *Science*, la revista de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia, cuyo ejecutivo jefe, y ex director del Instituto Nacional de la Drogadicción, Alan I. Leshner, se apresuró a sacar una incisiva conclusión: "Jóvenes, no experimentéis con vuestro cerebro". Periódicos, televisiones y hojas web médicas divulgaron la noticia como si fuese una verdad establecida. Pero hubo también algunos disconformes. Entre ellos, ciertos científicos de la no tan prestigiosa Asociación Multidisplinar para los Estudios Psicodélicos. Remitieron una carta a *Science* con una serie de críticas. Ricaurte encontró una respuesta, más o menos convincente, para cada objeción. Eso fue en junio de este año. Pero la verdad es la verdad, la diga Agamenón o su porquero. El 12 de septiembre aparecía una rectificación en *Science.* Por error, reconocían Ricaurte y sus colaboradores ahora, no se les dio a los monos MDMA, sino metanfetamina, es decir, *speed*. Con este producto, las dosis administradas eran excesivas. A los críticos se les había escapado el meollo de la cuestión.

FISICA

Un cuarto de hidrógeno

Se bombardearon moléculas de agua con neutrones energéticos para analizar el comportamiento de los protones. El número de neutrones dispersados fue un 25 % menor del esperado; parecía como si se hubiera esfumado un cuarto de los núcleos de hidrógeno. Aunque con benceno (C_6H_6) y metales hidrogenados el resultado fue el mismo, el grupo germano-británico que realizó el experimento quiso verificarlo mediante otra técnica. Atacaron con electrones, no con neutrones, un polímero sólido, el formvar ($C_8H_{14}O_2$). El déficit de hidrógeno persistió. Se ha atribuido ahora esa transparencia parcial a un entrelazamiento cuántico de corta duración de los protones. En los menos de 10^{-15} segundos necesarios para la dispersión, el protón existe en un frágil estado cuántico de interconexión. El protón interfiere destructivamente consigo mismo a causa de ese entrelazamiento; a todos los efectos es como si se autoaniquilara en parte. Las partículas que se dispersan sólo perciben la fracción restante.

—*J. R. Minkel*



¿$H_{1,5}0$? Bombardeado, un protón pierde un cuarto de sí

AGENCIA ESPACIAL CANADIENSE (*arriba*); OSCAR BURRIEL *SPL/Photo Researchers, Inc.* (*abajo*)

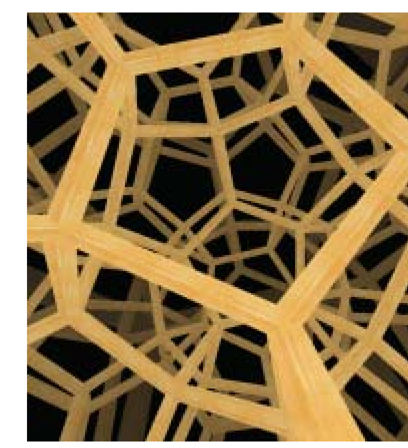
COSMOLOGIA

La forma del universo

Se ha interpretado la cartografía del fondo cósmico de microondas (FCM) efectuada por el satélite WMAP como una ratificación del modelo cosmológico vigente. A tenor de dicha hipótesis, vivimos en un universo plano, infinito, en expansión acelerada. Sin embargo, quedan por explicar algunas anomalías, que afectan a cuestiones fundamentales. Los datos concuerdan con la planitud, pero sólo yendo al límite inferior del margen de error del valor que WMAP le ha medido al parámetro de densidad que rige la geometría del universo. En realidad los datos casan mejor con un mundo de leve curvatura positiva —como una esfera—, un universo, pues, cerrado y finito, pero sin bordes. La finitud del universo, si fuera suficientemente pequeño, dejaría una huella directa en el FCM; pero esa pequeñez requiere topologías complicadas. Las fluctuaciones del FCM están relacionadas con las inhomogeneidades (o primeros grumos) de la densidad de la materia que comenzaba a estructurarse en el universo incipiente. De acuerdo con la cosmología relativista, las fluctuaciones de la materia representan fluctuaciones de la métrica del espacio mismo, y éste, si es finito, no puede admitir longitudes de onda mayores que su propio tamaño (de igual manera que las vibraciones de una campana no pueden ser mayores que la campana). Por ello, deberíamos encontrar “un corte” en el espectro y una longitud de onda máxima en las fluctuaciones medidas. Los datos del WMAP muestran precisamente dicho corte, esto es, un decrecimiento notable —e inesperado si el universo fuera infinito— en el espectro a las mayores longitudes características. Luminet, Weeks, Riazuelo, Lehoucq y Uzan han demostrado que un espacio finito con una topología determinada satisface las mediciones a todas esas escalas: un dodecaedro —su versión curva— tal, que cada cara está conectada con su opuesta; saliendo por la una se entra por la otra (un “espacio dodecaédrico de Poincaré”). El modelo les lleva además a una predicción contrastable: el FCM debe presentar seis pares de circunferencias, de 35º de radio, que exhiban un mismo patrón de fluctuaciones del FCM —las múltiples conexiones del espacio repiten imágenes en distintas posiciones—. Pero Cornish, Spergel y Starkman, a quienes se debe la idea de estudiar la pequeñez y complejidad topológica de un mundo finito mediante pares de circunferencias, han calculado con Eiichiro Komatsu, a partir de los resultados del WMAP, que, al menos, no las hay de más de 25º. Ahora bien, con un valor del parámetro de densidad de la masa-energía un poco distinto, el modelo dodecaédrico predeciría círculos menores, que deben buscarse aún. Hay todavía que comprobar otros aspectos del cálculo. En junio de 1999 *Investigación y Ciencia* publicó un artículo de Luminet, Weeks y Starkman acerca de la finitud del espacio.

—*Alejandro Gangui*

Un pentágono esférico es un fragmento pentagonal de esfera; con 12, se la embaldosa



Un observador que viviese en un dodecaedro esférico de caras conectadas podría interpretar que habita en un universo esférico constituido por células dodecaédricas esféricas iguales; 120 embaldosan la superficie tridimensional de una hiperesfera (una pelota) de cuatro dimensiones

VIROLOGIA

El virus del Nilo

Edward Jenner descubría que una infección con el virus benigno de la pústula de las vacas confiere inmunidad frente a la viruela, su pariente próximo. Un procedimiento similar podría dar resultado contra el mortífero virus del Nilo, propagado por los mosquitos. Al investigar su código genético, se ha comprobado que su secuencia se asemeja a la del virus australiano de Kunjin, que no es letal; sólo causa fiebre y dolores. El equipo de Roy Hall, de la Universidad de Queensland en Brisbane, ha inyectado a ratones distintas cantidades de ADN de virus atenuado de Kunjin. Descubrieron así que bastan 0,1 microgramos de ADN de virus de Kunjin para activar los anticuerpos correspondientes tanto a éste como al virus del Nilo: con esa cantidad protegían a los ratones inyectados con dosis letales.

—*Charles Choi*



Los mosquitos, que propagan el virus del Nilo, podrían aportar también la vacuna

CORTESIA DE JEFF WEEKS *http://geometrygames.org (arriba)*; TONY BRAIN *SPL/Photo Researchers, Inc. (abajo)*



Plasticidad cerebral

Al parecer, ciertos ejercicios mentales y físicos pueden mejorar el cerebro de forma insospechada. Un punto a favor del viejo aforismo de resabios lamarckistas según el cual lo que no se usa, se pierde

Marguerite Holloway

"El cerebro fue construido para cambiar", sentencia Michael M. Merzenich, del hospital clínico de la Universidad de California en San Francisco. Tal afirmación, que hoy no resulta tan revolucionaria como lo fue en los años ochenta, cuando Merzenich y otros la propusieron, viene a decir que el cerebro evoluciona en una dirección u otra según lo "empuje" la experiencia. Semejante idea puede parecer obvia, puesto que es evidente que nuestros cerebros se modifican. Después de todo, aprendemos. Pero Merzenich se refiere a algo de mayor alcance: esta facultad del cerebro para reconfigurarse por sí mismo tiene consecuencias mucho más impresionantes.

Se diría que el cerebro viene a ser una vasta llanura fluvial de aspecto cambiante. Puede que un año el agua corra hacia el este por una serie de pequeños canales; al año siguiente discurrirá quizá por un río profundo, y, un año más tarde, quién sabe si las corrientes trazarán meandros hacia el oeste. El mismo argumento sirve para el cerebro. Cámbiesele la información de entrada —sea ésta una conducta, un ejercicio mental como calcular una propina, aprender un nuevo juego de tablero o una destreza física— y el cerebro, joven o adulto, se modificará en consecuencia. Las técnicas de formación de imágenes por resonancia magnética revelan el nuevo mapa: se iluminan regiones diferentes. De acuerdo con esta hipótesis, el cerebro puede experimentar una amplia remodelación en el transcurso de la vida sin fármacos ni intervención quirúrgica. En caso necesario, es posible enseñar a regiones del cerebro nuevas tareas. Si un área cerebral sufre una disfunción o resulta lesionada, otra puede hacerse cargo de su cometido, suplirla. Se han observado tales desplazamientos de funciones en sujetos que han padecido un accidente cerebrovascular, con pérdida consiguiente del lenguaje o de capacidad motora, en enfermos de parálisis cerebral, en músicos u operarios incapacitados para mover los dedos uno a uno y en individuos con trastorno obsesivo-compulsivo o con trastornos de lectura. Con tandas de ejercicio intenso, físico y mental, se ha logrado neutralizar los efectos de la lesión.

El paso siguiente consiste en ampliar y perfeccionar estos tratamientos; también, en investigar tareas basadas en el ejercicio que produzcan mejoras en las condiciones de esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la pérdida senil de la memoria, el autismo y otras afecciones.

A muchas personas —quienes practican la meditación o la bio-retroalimentación e incluso quienes siguen tratamiento psicoterapéutico— la idea de ejercitar el

MELISSA SZALKOWSKI



LA CORTEZA CEREBRAL está organizada en varias regiones; entre ellas, la corteza motora y la corteza sensorial. El diagrama clásico del homúnculo correspondiente a cada una de estas cortezas muestra el espacio relativo —o mapa— que el cerebro utiliza para procesar y responder a la información proveniente de distintas partes del cuerpo. Nuevos descubrimientos indican que tales mapas pueden modificarse con las experiencias del individuo.

ALFRED T. KAMAJIAN

cerebro en determinadas tareas puede parecerles intuitiva: concentrémonos en determinado aspecto y nuestro cerebro, según se vislumbra a través de nuestro comportamiento, se modificará. Pero en la comunidad médica y neurocientífica, ese concepto y sus posibles aplicaciones terapéuticas les resultan novedosos. Thomas P. Sutula, director del instituto de neurociencias de la Universidad de Wisconsin en Madison, recuerda que, hace un par de décadas, creíase que el cerebro constituía una caja negra, al estilo del disco duro de un ordenador.

A Merzenich, uno de los protagonistas de la nueva revolución, se le critica por haber fundado una compañía con ánimo de lucro que desarrolla terapias basadas en la plasticidad; se le objeta que se haya lanzado al mercado sin antes realizar las pruebas y los ensayos adecuados. Pero las cuestiones esenciales de este nuevo campo trascienden esa controversia. Aunque la investigación haya echado los cimientos para empezar a entender la neuroplasticidad basada en las destrezas o impulsada por la experiencia, quedan muchas incógnitas por despejar. De entrada, ¿dónde están sus límites? Se ignora cuál es el grado de plasticidad del cerebro adulto en comparación con el del niño; sólo se sabe que es menor. Tampoco acabamos de conocer el mecanismo de actuación de la plasticidad en sus distintos niveles, desde los impulsos eléctricos hasta las regiones especializadas del cerebro, pasando por los neurotransmisores, las sinapsis y las redes. Por no hablar de cuánto puede perder una parte del cerebro cuando toma a su cargo las funciones de otra.

Resumen/*Plasticidad del cerebro*

- Contrariamente a la creencia largamente sostenida, la estructura del cerebro adulto no es rígida. Con mayor facilidad de lo que se pensaba, una región puede reemplazar y asumir la función de otra.
- Se está sacando partido de la neuroplasticidad para tratar individuos con dificultades de lectura, víctimas de accidente cerebrovascular y ciertas formas de lesiones debidas a estrés repetitivo.
- Algunos expertos confían en que la práctica de ejercicios físicos y juegos especiales de ordenador sirvan para ayudar a los individuos a reeducar sus cerebros, con el fin de superar problemas de memoria y diversos trastornos mentales.

Sinapsis y secciones

De ninguna palabra se ha abusado tanto en las neurociencias como de “plasticidad”. El término se ha convertido en comodín para designar cualquier cambio operado en el cerebro, sea químico o neurogenético. Se habla de plasticidad para aludir también a la remodelación cartográfica de regiones extensas. Roger Nicoll, de la Universidad de California en San Francisco, estudia la plasticidad de la sinapsis, lugar donde las neuronas se comunican entre sí mediante neurotransmisores. El aprendizaje entraña el refuerzo de las conexiones entre neuronas, por un doble camino, a través de la creación de nuevas conexiones y a través de la intensificación de su capacidad para comunicarse químicamente. Tales cambios vinculan las neuronas en una cadena que puede volverse a formar con el fin de evocar un movimiento, un sentimiento o un pensamiento. Por eso se repite que las neuronas que se excitan conjuntamente, estrechan su lazo. La neuroplasticidad vive o muere en el nivel sináptico.

Hasta mediados de los años sesenta se creía que los adultos eran incapaces de crear nuevas sinapsis, que las conexiones entre neuronas quedaban fijadas en una

posición definida al concluir el desarrollo cerebral. La investigación iniciada por entonces empezó a vislumbrar que no era así. Geoffrey Raisman y Pauline M. Field, a la sazón en la Universidad de Oxford, demostraron la existencia de plasticidad sináptica en adultos. Los grupos encabezados por Mark R. Rosenzweig, de la Universidad de California en Berkeley, y William T. Greenough, de la de Illinois, entre otros, llegaron a descubrimientos impresionantes sobre la forma en que el entorno y la experiencia afectaban al cerebro. Greenough demostró que en las ratas, jóvenes y adultas, se establecían nuevas sinapsis si se les planteaban tareas difíciles o se las introducía en entornos complejos, aunque mucho menos que el medio en que se desenvuelven en estado libre. Las nuevas sinapsis reforzaban la memoria y la coordinación motora.

Estos estudios sobre la ejercitación y lo que se ha dado en llamar "enriquecimiento" (creación de estímulos por medio de juguetes o de tareas) continúan floreciendo; se investigan sus aplicaciones clínicas. La estimulación y el ejercicio aceleran la recuperación de lesiones cerebrales en ratas. Según parece, si se introducen ratones portadores de un gen de Huntington en un entorno complejo, se retrasa el desarrollo de la enfermedad. Greenough y otros han vinculado estos efectos con la creación no sólo de sinapsis, sino también de vasos sanguíneos y de astrocitos, células cerebrales que desempeñan un papel importante en la eliminación de sustancias en exceso, potasio por ejemplo, y en el mantenimiento de un medio óptimo para las neuronas. La formación de mielina, envoltura lipídica que recubre los axones y cumple una misión crucial para su supervivencia y su eficacia, se ve asimismo reforzada en estas situaciones.

La importancia de la plasticidad a mayor escala —pensemos en una red entera de neuronas o en una región del cerebro— se reconoció tiempo después de haberse apreciado la plasticidad sináptica. Pero la idea de la misma venía de lejos. En el cambio del siglo XIX al XX, varios autores propusieron que el cerebro era plástico, conformado por la experiencia. William James postulaba que la experiencia modifica constantemente el cerebro y, en los años veinte, Karl Lashley observó que la corteza motora de los monos parecía cambiar de una semana a otra. En los años setenta prosiguieron trabajos similares, aunque se impusieron los hallazgos de quienes proponían un cerebro adulto fijo e invariable: el cerebro sólo cambiaba masivamente durante el desarrollo del neonato y la infancia temprana, es decir, en los estadios críticos. La imagen del cerebro asociado a un ordenador con la circuitería terminada predominó.

Los experimentos emprendidos en los años ochenta por Merzenich, Jon Kaas, de la Universidad Vanderbilt, y otros revelaron que la corteza motora de un mono adulto podía cambiar. La corteza —la superficie del cerebro donde, en los humanos, residen las regiones del lenguaje y el razonamiento— está organizada en áreas correspondientes a las funciones sensoriales, motoras, auditivas y de otro tipo de información. En un estudio, poco después de amputarle un dedo a un mono se observó que el lugar de la corteza motora que antes era activado por ese dedo exhibía respuestas emitidas por neuronas que portaban información de un dedo contiguo, lo que indicaba que el área cerebral originalmente dedicada al dedo perdido se hallaba ahora supervisando y procesando información procedente del vecino.

Tal experimento supuso una revelación para la comunidad de neurocientíficos. Se daba por sentado que los genes contenían el anteproyecto del cerebro y de la organización de sus procesos. Nadie sospechaba que pudieran detectarse cambios de semejante nivel macroscópico. Aun así, los suplentes se hallaban a pocos milímetros de distancia. Luego, en 1991, se descubrieron otros que habían recorrido centímetros. Los cimientos para tal descubrimiento se habían echado muchos años antes, cuando Edward Taub, docente hoy en la Universidad de Alabama en Birmingham, seccionó varios nervios de un brazo en unos cuantos monos para observar los efectos que se producían en sus cerebros. Taub se vio obligado a suspender la investigación tras una querella interpuesta por activistas defensores de los derechos de los animales. Años después, esos mismos monos fueron examinados por Tim P. Pons, de la Universidad Wake Forest, Taub y por otros, quienes observaron algo notable. El área del cerebro que originalmente había recibido información del brazo, ahora inutilizado, recibía información procedente del rostro. Los cambios se extendían a través de grandes distancias. Se había producido una reorga-

NUEVO MAPA DE LA MANO



EN UN EXPERIMENTO con monos, hoy clásico, Michael M. Merzenich demostró la plasticidad de los mapas corticales del cerebro. Tras seccionar un nervio que aportaba información de una parte de una mano o de un dedo (*porciones sombreadas, a la izquierda*) a una parcela específica de la corteza, descubrió que la misma parcela cortical empezaba a responder a regiones de la mano a las que no servía anteriormente (*porciones sombreadas, a la derecha*). Más todavía, las áreas representadas en esa corteza se ampliaron con el tiempo.

ALFRED T. KAMAJIAN

nización en la corteza de magnitud tal, que nadie consideraba posible. Fue otro hito. El cerebro adulto era dinámico y eficiente; no dejaba espacios vacíos sin aprovechar.

Mapas cerebrales

A lo largo de los dos últimos decenios, la investigación en monos ha convergido con las pruebas obtenidas de humanos. La plasticidad cortical se ha convertido en una propiedad aceptada del cerebro adulto. Los estudios realizados con personas que han perdido una extremidad demuestran que el espacio que anteriormente descodificaba información aferente de ese miembro puede prestar servicio al muñón o al rostro. En los músicos de cuerda, el área de la corteza que gobierna la mano de digitación es mayor que la correspondiente a la mano que no digita; los dedos más utilizados son los que tienen asignado mayor espacio. En las personas que leen Braille, la corteza visual se torna activa cuando palpan las prominencias con los dedos.



1. LA TERAPIA DE MOVIMIENTO con restricción inducida opera de acuerdo con el principio siguiente: podemos enseñar a alguien a utilizar otra parte de su cerebro para que asuma la función de un área lesionada o disfuncional. Al inmovilizar su brazo sano, el paciente fuerza a su cerebro a aprender a utilizar el brazo resentido tras un accidente cerebrovascular.

ELIZABETH DeRAMUS

Dada la convergencia de todos estos datos, Merzenich, Taub y otros trataron de averiguar de qué forma sacarles partido en beneficio de quienes sufren lesiones o incapacidades. Hasta el momento, las indicaciones más claras de que el cerebro puede ser curado merced a su propia plasticidad proceden de trabajos que el grupo Taub abordaron en los años ochenta con pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular. En experimentos anteriores, Taub había descubierto que los monos a los que se habían seccionado nervios de un brazo lo movían si se les obligaba a ello mediante una descarga eléctrica. Resulta que las personas que han perdido función motora tras un accidente cerebrovascular pueden también aprender de nuevo a utilizar el brazo. Restringiendo la movilidad del brazo sano y haciendo que los pacientes realicen de una forma intensiva ejercicios de entrenamiento y tareas motoras con el brazo débil durante muchas horas, todos los días a lo largo de dos semanas, Taub, Wolfgang Mitner, de la Universidad de Jena, y Thomas Elbert, de la Universidad de Constanza, lograron que los pacientes volvieran a mover un brazo aparentemente seco. En el argot técnico se trata de una terapia de movimiento por restricción inducida (RI). A pesar de que se daba por inconcuso que no cabía recuperación de la función pasado un año, algunos pacientes —incluso quienes habían sufrido un accidente cerebrovascular hacía 20 años o más— volvieron a servirse de sus brazos.

Esta recuperación queda reflejada en los desplazamientos que se producen en los mapas cerebrales de los sujetos. La terapia RI había provocado la intervención de nuevas áreas corticales, adyacentes al área lesionada. En un trabajo reciente, Daniel B. Hier, de la Universidad de Illinois en Chicago, determinó que las configuraciones corticales de las víctimas de un accidente cerebrovascular experimentan también desplazamientos tras seguir otro método de rehabilitación.

Aunque la práctica se haya extendido bajo diversas formas, muchos expertos prefieren esperar resultados de estudios más completos antes de adoptarla. A tal fin, el norteamericano Instituto Nacional de la Salud ha financiado un ensayo clínico de la terapia RI en seis centros. Es preciso conseguir réplicas suficientes. Averiguar, además, si la terapia RI es útil en ciertos tipos de pacientes y no en otros y desde cuándo debe iniciarse.

Taub, Elbert y otros han empezado a aplicar terapia RI en niños con parálisis cerebral. Han cosechado éxitos en la rehabilitación de víctimas de accidente cerebrovascular con dificultades de lenguaje. Estos pacientes afásicos repiten ciertos sonidos durante varias horas al día. A diferencia de la terapia motora, el “impedimento” no entraña ninguna “restricción” en este método; consiste esencialmente en una práctica intensiva de palabras y sonidos.

Taub, Merzenich y Nancy Byl, de la Universidad de California en San Francisco, han recurrido a una terapia similar para la recuperación de la motilidad de los dedos en músicos y obreros. Cuando se usan los dedos una y otra vez en rápida sucesión, las distinciones entre las regiones de la corteza empiezan a des-

SUJETO CONTROL



HEMISFERIO IZQUIERDO

VICTIMA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR





2. LAS REGIONES CEREBRALES ACTIVAS (*en rojo y amarillo*) se resaltan en estas imágenes IRMf de los dos hemisferios de un sujeto de control (*a la izquierda*) y en los de un paciente apopléjico (*derecha*). Cuando el sujeto de control abre y cierra su mano derecha, se ilumina la corteza motora izquierda. Tras la rehabilitación, el paciente apopléjico, que ha sufrido lesiones graves en el hemisferio izquierdo, utiliza, para hacer lo mismo, numerosas áreas corticales, del hemisferio izquierdo y del derecho; de ello se desprende que el cerebro se ha reorganizado para realizar este movimiento.

DANIEL B. HIER Y JUN WANG *Universidad de Illinois en Chicago*

dibujarse. La zona correspondiente a un dedo empieza a fundirse con la del otro. A ello se debe la distonía quirofocal: si se intenta alzar un dedo, inevitablemente otro o algunos más se alzan parejos. Parece que se pueden restaurar las fronteras originales del mapa cerebral si los ejercicios repetitivos son muy distintos para cada uno de los dedos.

Merzenich, por su parte, ha prestado atención a los trastornos del lenguaje y a la dislexia en los niños; también en algunos adultos. A mediados de los noventa, fundó con Paula Tallal, de la Universidad Rutgers, la compañía Scientific Learning, dedicada a la producción y venta de Fast ForWord, un programa informático. Partían de la idea de que al ralentizar ciertos fonemas —como los “ba” y “da”— los niños que tenían dificultades en el procesamiento del lenguaje podrían empezar rápidamente a discriminar sonidos, separando la consonante “b” de la vocal “a”. Tras centenares de repeticiones —un entrenamiento mediante juegos que pueden llegar a durar 20 horas a la semana a lo largo de varios meses—, tales sonidos podían acelerarse gradualmente y, con el tiempo, el niño aprendería a oír y a procesar los sonidos a la velocidad normal. Según un trabajo que Merzenich, Tallal y sus colaboradores acaban de publicar en *Proceedings of the National Academy of Sciences*, los niños disléxicos participantes en Fast ForWord no sólo mejoraron su capacidad de lectura, sino que sus cerebros también cambiaron: intervenían diferentes regiones en el procesamiento del lenguaje.

Si bien algunos investigadores apuestan por la validez de la técnica, no quedarán convencidos del todo hasta comprobar que los resultados se repiten en investigaciones independientes. Guinever F. Eden, del hospital clínico de la Universidad de Georgetown, señala que no existen estudios controlados de mejoría en la lectura: los niños con dificultades de lectura que recibieron el tratamiento no han sido comparados con ningún otro conjunto de disléxicos que no lo recibieron. Pues, aduce, podría esperarse que los chicos obtuvieran mejores resultados en la segunda ronda de ejercicios simplemente porque siempre progresan en el segundo intento, incluso sin entrenamiento. En efecto, en juegos de ordenador, los participantes a menudo prestan mayor atención, por lo que las mejoras podrían deberse más bien al aumento de atención que al procesamiento del lenguaje.

Scientific Learning ofrecía una solución práctica a uno de los principales problemas del campo de la neuroplasticidad aplicada: la brecha que media entre las neurociencias y los profesionales de la rehabilitación. Pues existe gran cantidad de conocimientos interesantes sobre la forma de mejorar la función en los pacientes, pero la traducción de tal conocimiento en rehabilitación resulta costosa y difícil.

Límites de la plasticidad

Mezernich ha iniciado una nueva línea de investigación. Averiguar si el entrenamiento y los juegos pueden reducir o eliminar la esquizofrenia, el autismo o la pérdida de memoria asociada al envejecimiento. No existen datos publicados todavía. Merzenich opina



3. EL PROGRAMA DE LECTURA diseñado por Michael M. Merzenich y Paula Tallal busca la reconexión de los cerebros de niños que sufren dislexia u otros problemas. Esta controvertida estrategia, basada en un programa informático Fast ForWord, no ha sido, hasta la fecha, evaluada de forma independiente. Sus creadores afirman haber encontrado notable mejoría en la comprensión de lectura de los niños.

ELIZABETH DeRAMUS

que los neurotransmisores subyacentes a la memoria pueden ser reforzados realizando ciertas tareas sentado ante un ordenador. Se trata de una suerte de alternativa a las posibilidades de los fármacos y la intervención quirúrgica. Para él, un ejercicio dirigido por ordenador puede resultar muy eficiente porque puede ir forjando el cerebro de forma muy controlada. Los pacientes podrían habérselas con un juego en el que ganasen dinero o hubieran de superar ciertos obstáculos; la remuneración positiva podría provocar la descarga de dopamina, un neurotransmisor asociado con la experiencia placentera y que se va perdiendo progresivamente en la enfermedad de Parkinson y otras patologías.

Mientras algunos investigadores siguen esperando a comprender cuáles son los límites de la neuroplasticidad, otros se preguntan cuáles podrían ser los costos. Por ejemplo, ¿podría ocurrir que al estimular la plasticidad del cerebro en un cierto momento se redujera su capacidad para desarrollarse más adelante? Y por otra parte, ¿cómo se podría combinar la farmacopea con los conocimientos de neuroplasticidad para lograr una recuperación más plena?

Mientras tanto, la investigación procedente de otros frentes parece respaldar la idea eje de Merzenich, a saber, que la plasticidad curativa puede ser inducida desde la conducta. Jeffrey Schwartz, de la Universidad de California en Irvine, ha presentado nuevos mapas cerebrales correspondientes a personas con trastorno obsesivo-compulsivo que se han sometido a entrenamiento conductual. Los pacientes han remodelado sus cerebros con el fin de evitar cierto tipo de pautas de pensamiento. En la unidad de investigación geriátrica de la Universidad Laval, se ha indicado que el ejercicio produce efectos protectores contra la enfermedad de Alzheimer. Un estudio publicado el año pasado en el *Journal of the American Medical Association* revelaba que la actividad mental —la lectura diaria del periódico— podría mantener a raya a la enfermedad de Alzheimer; por otra parte, un estudio a gran escala encargado por el gobierno federal estadounidense llegó a la misma conclusión.

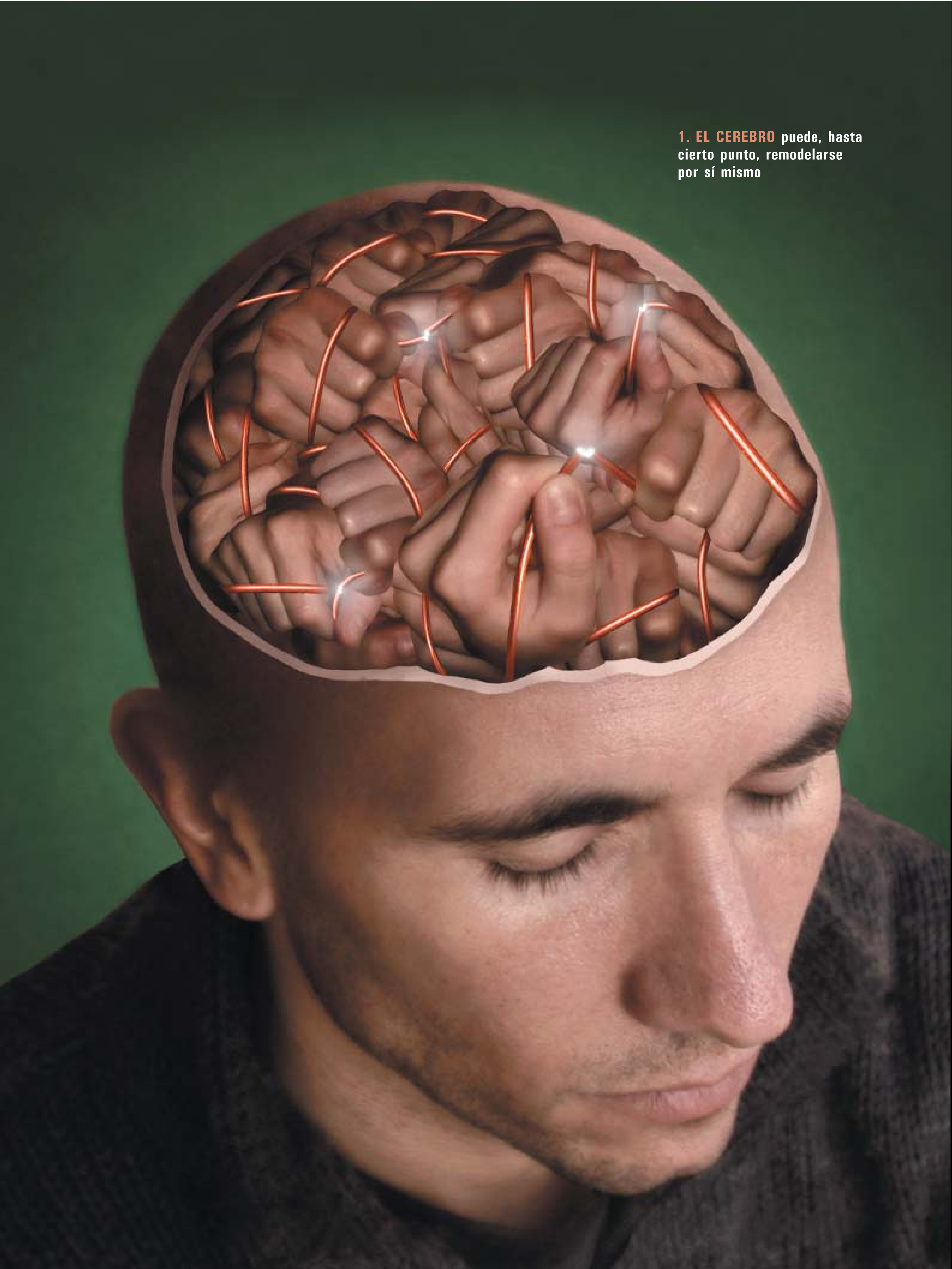
A lo largo de los ocho años transcurridos desde su accidente hípico, el actor Christopher Reeve ha conseguido, mediante el ejercicio, salir de su paraplejía y alcanzar un estado que le permite mover los dedos de las manos y de los pies y hacer fuerza con las piernas. Se trata del primer testimonio de una reconexión tan extensa de la médula espinal con el cerebro al cabo de un tiempo tan prolongado.

Bibliografía complementaria

NEURAL CONSEQUENCES OF ENVIRONMENTAL ENRICHMENT. Henriette van Praag, Gerd Kempermann y Fred H. Gage en *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 1, n.º 3, páginas 191-198; diciembre de 2000.

EXERCISE, EXPERIENCE AND THE AGING BRAIN. James D. Churchill, Roberto Galves, Stanley Colcombe, Rodney A. Swain, Arthur F. Kramer y William T. Greenough en *Neurobiology of Aging*, vol. 23, n.º 5, páginas 941-955; septiembre de 2002.

THE MIND AND THE BRAIN: NEUROPLASTICITY AND THE POWER OF MENTAL FORCE. Jeffrey M. Schwartz y Sharon Begley. Harper Collins, 2002.



1. EL CEREBRO puede, hasta cierto punto, remodelarse por sí mismo

Regeneración cerebral

¿Cómo puede repararse un cerebro dañado? La solución quizá se halle en el propio cerebro

Fred H. Gage

Durante más de 100 años, la neurología ha aceptado un dogma central: el cerebro de un individuo adulto permanece estable, sin cambios, como un ordenador de memoria y velocidad de procesamiento fijas. Se pueden perder neuronas, fallecen a lo largo de la vida, pero, dice el dogma, no es posible adquirir otras nuevas. ¡Cómo podría ser de otra forma! Si el cerebro conociese cambios estructurales, ¿qué íbamos a recordar? ¿De qué manera mantendríamos una misma identidad a lo largo de nuestra vida?

La piel, el hígado, el corazón, los riñones, los pulmones y la sangre generan nuevas células que sustituyen a las dañadas, al menos en cierta medida. Pero hasta hace poco se pensaba que esta capacidad de regeneración no se daba en el sistema nervioso central, que comprende el cerebro y la médula espinal. No había más que un consejo neurológico posible: "Guarde su cerebro de todo daño porque no hay forma de repararlo".

Sin embargo, en los últimos cinco años se ha descubierto que el cerebro cambia a lo largo de la vida. Esta revisión es positiva. Las nuevas células y conexiones que hemos descubierto podría aportar al cerebro una capacidad adicional para afrontar las dificultades de la vida. Tal plasticidad ofrece una vía para inducir la autorreparación cerebral tras una lesión o enfermedad. Hasta valdría tal vez para me-

MELISSA SZALKOWSKI

jorar las capacidades mentales y sensoriales de un cerebro sano.

Durante docenas de años, se ha tratado de encontrar soluciones a las lesiones y disfunciones del cerebro. Se fundaban sobre todo en aumentar el número de neurotransmisores, los agentes químicos que trasmiten la información entre las neuronas. Por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson el cerebro pierde la capacidad de producir el neurotransmisor dopamina porque las células que lo sintetizan mueren. Un compuesto químico emparentado con la dopamina, L-dopa, mejora temporalmente los síntomas de la enfermedad pero no es ninguna cura. Se ha intentado, con no mucho éxito, implantar tejidos cerebrales de fetos procedentes de abortos para reemplazar las neuronas que mueren en la enfermedad de Parkinson (o en otras afecciones neurológicas, como la enfermedad de Huntington y las lesiones de la médula espinal). En fecha más reciente, algunos han prestado atención a las neuronas derivadas de células madre embrionarias. En determinadas condiciones de cultivo in vitro, estas células troncales dan origen a todos los tipos de células cerebrales.

Aunque los trasplantes de células madre ofrecen muchas ventajas, valerse de la capacidad innata del sistema nervioso adulto para autorrepararse resultaría mucho más directo. Como objetivo final, se querría disponer de fármacos que estimulasen al cerebro a reemplazar sus propias células y reconstruir los circuitos deteriorados.

Regeneración neuronal

Muchos persiguen este objetivo. La esperanza de que sea factible nace de una serie de descubrimientos realizados en los últimos cuarenta años. Durante los decenios de 1960 y 1970 se demostró que el sistema nervioso central de los mamíferos posee algunas propiedades regenerativas innatas; los axones de las neuronas de un cerebro adulto y de la médula espinal pueden regenerarse —en cierta medida— tras haber sufrido una lesión. Más tarde, otros (entre los que mis colaboradores y yo nos contamos) descubrieron que en los cerebros adultos de aves y primates, incluidos los seres humanos, nacían nuevas neuronas. En lenguaje técnico ese proceso recibe el nombre de neurogénesis.

¿Por qué no se autorrepara de forma más eficaz y completa el sistema nervioso central, tras una enfermedad o traumatismo si se generan nuevas neuronas? La respuesta reside en entender cómo —y quizás hasta qué punto— se produce la neurogénesis de los adultos y cómo puede aumentarse esta tendencia natural del cerebro a la autorreparación.

Sabemos hoy que el nacimiento de nuevas células cerebrales no ocurre en un solo paso. Las células madre neurales multipotenciales se dividen periódicamente en el cerebro, dando lugar a más células madre y a otras células precursoras de neuronas o de células de la glía. Estas últimas cumplen una función de sostén. Mas, para madurar, estas células recién nacidas deben alejarse de la influencia de las células madre multipotenciales. En promedio, sólo la mitad realiza con éxito ese desplazamiento; el resto muere. Este proceso recuerda al que se produce antes del nacimiento y durante los primeros años de nuestra vida, cuando se generan muchas más células de las necesarias para formar un cerebro. Sólo sobreviven las que establecen conexiones activas con otras neuronas.

Las nuevas células supervivientes se convertirán en neuronas o glía según el lugar del cerebro al que se desplacen y del tipo de actividad que tenga esa región en ese momento. Pasa alrededor de un mes desde que se forma una nueva neurona a partir de la célula madre hasta que llega a ser plenamente funcional y transmite y recibe información: la neurogénesis no ocurre de una vez. No se trata de un evento, sino de un proceso, y un proceso muy controlado.

La neurogénesis está regulada por una clase de moléculas presentes de forma natural, los factores de crecimiento. Se ha demostrado que un factor apodado "erizo sónic", descubierto primero en los insectos, regula la capacidad de proliferar de las neuronas inmaduras. Por el contrario, el factor "notch" y las proteínas morfogenéticas del hueso parecen influir en que las nuevas células cerebrales se conviertan en células gliales o en neuronas. Cuando las nuevas células han empezado su proceso de maduración en neuronas o en células gliales, otros factores de crecimiento (como el neurotrófico derivado del cerebro, las neurotrofinas y el factor de crecimiento análogo a la insulina) tienen un importante papel en la supervivencia de estas células y en estimular su maduración y funcionalidad.

Resumen/*Regeneración de células nerviosas en adultos*

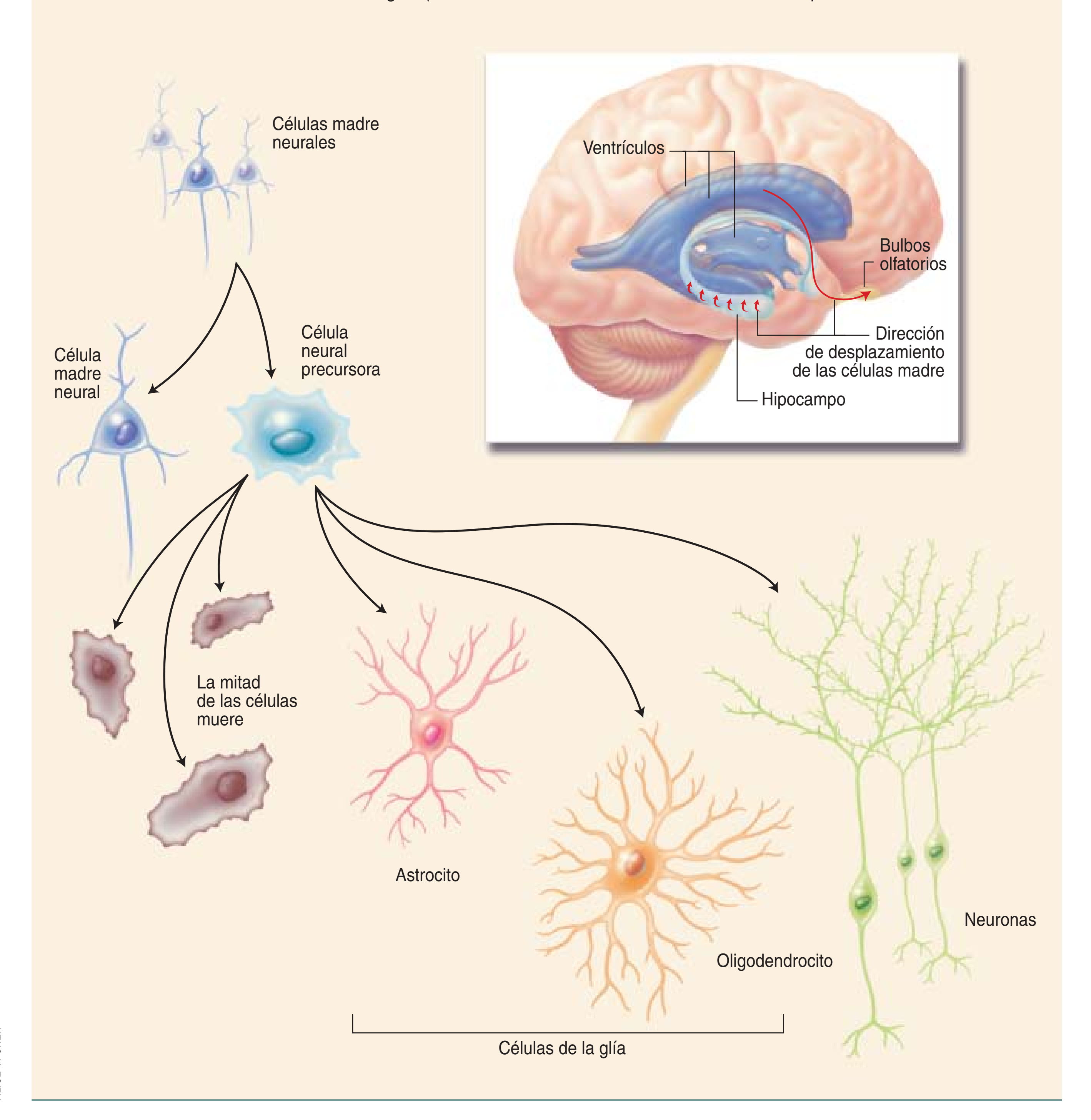
- En el cerebro humano adulto existen factores de crecimiento que, en determinadas circunstancias, estimulan la producción de nuevas células nerviosas.
- Los factores de crecimiento —o fármacos de administración más sencilla que impulsen su producción— pueden intervenir en terapia de varias enfermedades cerebrales y en el tratamiento de lesiones del cerebro y de la médula espinal.
- En principio, podría comprobarse si esos factores mejoran las facultades de un cerebro normal, pero hay muchas dudas acerca de la eficiencia de semejante método.

¿Dónde se localiza la producción?

Las nuevas neuronas no surgen de modo espontáneo en cualquier parte del cerebro adulto de un mamífero. Se forman sólo en los ventrículos del prosencéfalo y en el hipocampo. Los ventrículos son cavidades rellenas de fluido; el hipocampo debe su nombre a su figura, de caballito de mar. Se ha visto que células destinadas a convertirse en neuronas migran desde el ventrículo hasta los bulbos olfatorios, par de estructuras que reciben la información de las células de la nariz que captan los olores. Aunque no

ASI PRODUCE NUEVAS NEURONAS EL CEREBRO

DE LAS CELULAS MADRE NEURALES derivan nuevas células en el cerebro. Se dividen de forma periódica; sucede en dos zonas del cerebro: los ventrículos (*de color violeta*), que contienen el líquido cefalorraquídeo que alimenta el sistema nervioso central, y el hipocampo (*azul claro*), una estructura crucial para el aprendizaje y la memoria. Cuando las células madre neurales proliferan (*véase abajo*), dan lugar a otras células madre neurales y a células precursoras que maduran en neuronas o en células de la glía (astrocitos u oligodendrocitos). Las nuevas células madre neurales necesitan migrar para poder diferenciarse (*flechas rojas*). Sólo un cincuenta por ciento, por término medio, tiene éxito en su migración (el resto muere). En el cerebro adulto, se han encontrado neuronas nuevas en el hipocampo y en los bulbos olfatorios, donde se procesan los olores. Se espera que sea posible inducir su autorreparación estimulando, cuando y donde sea necesario, la división y el crecimiento de las células madre neurales o de las células precursoras.



ALICE Y. CHEN

TERAPIA CON CELULAS MADRE

SE ESTAN INVESTIGANDO dos tipos de células madre para su posible uso en la reparación de daños cerebrales. Las primeras son las células madre neurales de individuos adultos: estas células primordiales remanentes del desarrollo embrionario aparecen en dos áreas del cerebro y pueden dividirse a lo largo de la vida para formar nuevas neuronas y células gliales. Las segundas son células madre de los embriones humanos, separadas en las fases iniciales del desarrollo, cuando los embriones constan de unas cien células. Estas células madre embrionarias pueden producir cualquiera de los diferentes tipos de célula del organismo.

La mayoría de las investigaciones han cultivado en el laboratorio células madre neurales. Se multiplican y marcan genéticamente, para luego trasplantarlas al sistema nervioso de un individuo adulto. En estos experimentos, que hasta la fecha sólo se han realizado en animales, las células sobreviven y pueden diferenciarse en neuronas adultas en las dos áreas del cerebro donde la formación de nuevas neuronas ocurre de ordinario, el hipocampo y los bulbos olfatorios. Las células madre adultas no pueden diferenciarse en neuronas cuando se las trasplanta a otras zonas, aunque sí convertirse en glía.

El problema de las células madre adultas es que se encuentran en un estado inmaduro. A menos que el cerebro del adulto donde ha sido trasplantada no haga las señales necesarias para que una célula madre se convierta en un tipo específico de célula neural, por ejemplo en una neurona del hipocampo, la célula morirá, se convertirá en una célula glial o persistirá como célula madre indiferenciada. La solución estriba en que se descubran las señales bioquímicas que recibe una célula madre adulta para convertirse en un particular tipo de neurona. Con ese conocimiento, cabría inducir a las células cultivadas a evolucionar en esa progenie. Una vez trasplantadas a una zona particular del cerebro, sería de esperar que se siguiesen desarrollando como ese tipo de célula específica en que se han convertido, formaran conexiones con otras células del cerebro y fuesen funcionales.

se sabe por qué motivo los bulbos olfatorios necesitan tantas neuronas nuevas, podemos comprender con mayor facilidad la razón de que las demande el hipocampo: esta estructura es crucial durante el aprendizaje de información nueva; cabe, pues, presumir que al añadir nuevas neuronas se impulsa la formación de conexiones entre las neuronas preexistentes y las recién nacidas, de manera que se incremente la capacidad cerebral de procesar y almacenar la información que llega.

No sólo aparecen neuronas nuevas en el hipocampo y los bulbos olfatorios, según algunas investigaciones. Pero tales resultados no satisfacen todavía del todo. Una de las razones es la complejidad de los métodos requeridos para demostrar la presencia de neurogénesis. Con técnicas mucho más sensibles quizá se podría hallarla en otras partes del cerebro o en la médula espinal. Conforme vayamos conociendo más detalles sobre los mecanismos moleculares que controlan la neurogénesis y sobre los estímulos externos que la regulan, prevemos que seremos capaces de fomentar la neurogénesis en cualquier área del cerebro. Si se llegase a conocer de qué manera los factores de crecimiento y los diferentes entornos celulares controlan la neurogénesis en un cerebro sano, podríamos desarrollar terapias que indujesen la autorreparación de cerebros enfermos o dañados.

2. AL MES DE TRATAMIENTO con factores de crecimiento neural, el cerebro de una rata que había padecido un accidente cerebrovascular generaba neuronas nuevas (*amarillo*).

Algunas enfermedades neurológicas podrían mejorar si se estimulara la neurogénesis. En un accidente cerebrovascular, un coágulo impide el riego sanguíneo de una parte del cerebro; se corta el aporte de oxígeno y mueren neuronas. Tras el ictus empieza la neurogénesis en el hipocampo; intenta, parece, producir nuevas neuronas que reparen el tejido dañado. La mayoría de las células nuevas mueren, pero otras migran hasta la zona dañada y se convierten en neuronas adultas. Estas reparaciones a pequeña escala carecen de la capacidad suficiente para regenerar una zona grande afectada por un accidente cerebrovascular, pero sí podría recuperarse con ellas el cerebro de ictus pequeños, a menudo imperceptibles. En la actualidad se recurre al factor de crecimiento epidérmico (EGF) y al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) para incentivar este proceso de autorreparación. Se han obtenido resultados esperanzadores.

Por desgracia, los factores EGF y FGF son macromoléculas incapaces de atravesar la barrera hematoencefálica, una red muy fina que tapiza los vasos sanguíneos del cerebro. La compañía farmacéutica Wyeth-Ayerst detuvo las pruebas clínicas de FGF para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares en 1999; en parte, porque las moléculas no llegaban al cerebro. Otros grupos han intentado superar este obs-

HIROFUMI NAKATOMI ET AL. EN *CELL*, VOL. 110; 23 DE AGOSTO, 2002

táculo uniendo el factor de crecimiento a otra molécula, que engaña a las células para que lo transporten hasta el tejido cerebral. También se intenta, mediante ingeniería genética, crear células sintetizadoras de FGF, que se trasplantarían al cerebro. Pero hasta la fecha esta posibilidad sólo se ha probado en animales.

La estimulación de la neurogénesis también puede conducir a un nuevo tipo de tratamiento para la depresión. El estrés crónico parece ser la causa más importante de aparición de la depresión, junto a una predisposición genética a padecerla. También se sabe que el estrés reduce el número de nuevas neuronas en el hipocampo. Se ha observado en experimentos con animales que muchos de los fármacos que se utilizan hoy en día para tratar la depresión, como el Prozac, promueven la neurogénesis. Además, la mayoría de estos fármacos tarda aproximadamente un mes en hacer efecto y mejorar el estado de ánimo de una persona: el mismo tiempo que requiere la neurogénesis. Esta coincidencia ha llevado a plantear la hipótesis de que la depresión se debería en parte a un descenso de la neurogénesis en el hipocampo; algunos estudios clínicos recientes han confirmado que los pacientes afectados por depresión crónica presentan un hipocampo reducido. La administración durante largo tiempo de antidepresivos parece fomentar la neurogénesis: en roedores que han recibido estos fármacos a lo largo de meses se encontraron brotes de neuronas nuevas en el hipocampo.

Regeneración cerebral

Otra de las afecciones en las que la neurogénesis podría resultar beneficiosa es la enfermedad de Alzheimer. Varios estudios recientes han demostrado que aparecen diversas alteraciones de la neurogénesis en ratones modificados con genes humanos que predisponen al Alzheimer. Aquellos animales cuya manipulación genética consistió en provocar que sintetizaran en exceso una forma mutante de la proteína humana precursora del amiloide, por ejemplo, tienen un menor número de neuronas en el hipocampo. Y los que portan el gen mutante humano de la proteína presenilina exhiben menos divisiones celulares en el hipocampo y, por lo tanto, un número menor de neuronas supervivientes. Si los factores de crecimiento, así el FGF, pudiesen reducir esa tendencia resultarían útiles para el tratamiento de esta terrible enfermedad.

El objetivo actual es obtener más información sobre los factores de crecimiento específicos que rigen las diferentes etapas de la neurogénesis: el nacimiento de nuevas células, su desplazamiento a los lugares correctos y su maduración en neuronas. También hemos de conocer qué factores inhiben cada paso. En la depresión, que comporta un freno para la división celular, con la consiguiente pérdida de células, la meta es encontrar fármacos o terapias específicas que incrementen la proliferación celular. En la epilepsia, en la que se generan nuevas células pero migran a lugares incorrectos, debemos encontrar la forma de redirigir las neuronas errantes. En los pacientes con glioma (un cáncer cerebral) las células gliales proliferan y forman rápidamente tumores letales. Aunque el origen de los gliomas no está claro, algunos creen que proceden de células madre neurales. Las sustancias naturales que regulan la división de estas células madre podrían entrañar un posible tratamiento.

En el accidente cerebrovascular las células mueren o no consiguen madurar. Importaría aquí identificar los factores de crecimiento que permiten la supervivencia neuronal y enseñar a las células inmaduras a desarrollarse correctamente y convertirse en neuronas

El autor

FRED H. GAGE ocupa la cátedra Adler en el Laboratorio de Genética del Instituto Salk de Estudios Biológicos en San Diego.

ESTABLECIMIENTO DE CONEXIONES CRUCIALES

DESDE QUE EMPIEZA la división de una célula madre neural hasta que se integra en los circuitos funcionales del cerebro transcurre un mes. Cabe, pues, que la función que desempeñen las nuevas neuronas en el comportamiento tenga menos que ver con el nacimiento de las células que con la forma en que las nuevas células establezcan circuitos entre sí o con las neuronas preexistentes. En la sinaptogénesis se conectan las dendritas de una neurona con puntos del axón de otra neurona. Según algunos estudios recientes, las dendritas (*véase abajo*) pueden cambiar su forma en pocos minutos, lo que indica que la sinaptogénesis podría reforzar el aprendizaje y la memoria. Cada una de las micrografías de color rojo, amarillo, verde y azul fueron tomadas del cerebro de un ratón vivo en días seguidos. La imagen multicolor (*a la derecha*) muestra todos los colores superpuestos. Las partes que no han cambiado aparecen de color blanco.



KAREL SVOBODA LABORATORIO COLD SPRING HARBOR

SELECCION DE FACTORES DE CRECIMIENTO NEURAL EN PROCESO DE INVESTIGACION

Pueden utilizarse estos factores como fármacos. También pueden idearse fármacos que los estimulen o bloqueen

NOMBRE	FUNCION	AFECCIONES A LAS QUE PODRIAN APLICARSE
Factor neurotrófico derivado del cerebro	Mantiene vivas las nuevas neuronas	Depresión (ya no se utiliza para la esclerosis lateral amiotrófica
Factor neurotrófico ciliar	Protege de la muerte a las neuronas	Enfermedad de Huntington (también se están efectuando pruebas contra la obesidad)
Factor de crecimiento epidérmico	Estimula la división celular de las neuronas	Tumores y accidente cerebrovascular
Factor de crecimiento de fibroblastos	En pequeñas dosis, permite la supervivencia de varios tipos de células; en dosis mayores, estimula la proliferación celular	Tumores y accidente cerebrovascular
Factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales	Induce a las neuronas a que generen nuevas ramificaciones; impide la muerte celular en la enfermedad de Parkinson	Enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica
Factor-2 de crecimiento glial	Favorece la producción de células de la glía	Lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple y esquizofrenia
Factor de crecimiento análogo a la insulina	Fomenta la generación de neuronas y células de la glía	Esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica y demencia senil
Neurotrofina-3	Impulsa la formación de oligodendrocitos	Esclerosis múltiple, lesiones de la médula espinal y esclerosis lateral amiotrófica

funcionales. En la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Parkinson se produce la muerte de tipos celulares muy específicos; eso conlleva problemas en el sistema motor y en las facultades cognitivas. Ese grupo de patologías podrían constituir los objetivos iniciales. Por una razón: las células originantes de esas afecciones se alojan en zonas precisas del cerebro y, por ende, fácilmente acotables.

Una de las mayores dificultades consiste en controlar la cantidad de neurogénesis que necesita un determinado tratamiento, porque la producción de demasiadas neuronas también puede ser perjudicial. En ciertas formas de epilepsia las células madre neurales se continúan dividiendo más allá del punto en que las nuevas neuronas pueden establecer conexiones útiles. Se piensa que estas células atípicas no sólo acaban en un lugar incorrecto, sino que dejan incompleta su maduración y contribuyen a la aparición de nuevos ataques epilépticos. El tratamiento del accidente cerebrovascular, la enfermedad de Parkinson y otras afecciones mediante factores de crecimiento podría impulsar a las células madre neurales a dividirse de forma inapropiada; se causarían síntomas similares. Por eso, primero habrá que saber mejor cómo deben emplearse los factores de crecimiento para impulsar el nacimiento de nuevas células, la migración hacia su lugar de destino y su maduración en células adultas.

En cuanto a las lesiones de la médula espinal, la ELA o la esclerosis múltiple, el tratamiento podría consistir en inducir la formación de oligodendrocitos por las células madre. Estas células de la glía resultan esenciales para que las neuronas puedan comunicarse entre sí: aíslan los axones de cada una de las neuronas y de esa forma impiden que la señal eléctrica portada por esos ejes se disipe. Se ha demostrado que las células madre de la médula espinal tienen la capacidad de producir oligodendrocitos a un ritmo lento. Mi equipo de investigación (también otros) ha empleado factores de crecimiento para inducir la proliferación de oligodendrocitos en animales con lesiones medulares. Los resultados han sido buenos.

Gimnasia cerebral

En el proceso de neurogénesis que se desarrolla en el hipocampo llama la atención un dato sorprendente: la experiencia regula la tasa de división celular, la supervivencia de nuevas neuronas y, por fin, la capacidad de éstas para integrarse en los circuitos ya establecidos. Si se trasladan ratones adultos de una jaula simple, que no les ofrecía nada, a otra mayor, con diferentes dispositivos para jugar y correr, experimentarán un considerable incremento de la neurogénesis. En mi laboratorio, Henriette van Praag ha descubierto que a los ratones que corren en ruedas se les duplica la división celular en el hipocampo, con el consiguiente incremento de neuronas nuevas. Sorprende, pero el ejercicio físico regular puede también disminuir la depresión en las personas, quizá porque activa la neurogénesis.

Cuando se pueda inducir la neurogénesis tal y como dicten las necesidades, cambiará nuestra concepción de las enfermedades y lesiones cerebrales. Puedo imaginar un futuro donde se disponga de fármacos específicos que estimulen las etapas pertinentes de la neurogénesis para mejorar dolencias concretas. Estas terapias farmacológicas deberían combinarse con terapias físicas que aumentasen la neurogénesis y fomentaran la

integración de las nuevas células en regiones cerebrales determinadas. Estos posibles tratamientos ofrecen grandes esperanzas a los millones de personas que padecen enfermedades cerebrales o tienen dañada la médula espinal. La influencia en la neurogénesis del incremento del ejercicio intelectual o corporal da a entender que con una vida de mayor actividad física y mental se reduciría el riesgo de padecer enfermedades cerebrales y se potenciaría la capacidad natural de regeneración del cerebro.

No menos apasionante es la posibilidad de que los individuos sanos mejoren su rendimiento estimulando a su cerebro para que produzca nuevas neuronas. Pero no parece tan probable que quisiesen aumentar sus capacidades mentales administrándose dosis periódicas de factores de crecimiento: no se administran por vía oral, ni atraviesan la barrera hematoencefálica cuando se inyectan en el torrente circulatorio. En la actualidad, se investiga en moléculas menores, aplicables en píldoras, que activen los genes de los factores de crecimiento en el cerebro; ello comportaría que las células cerebrales sintetizaran factores en cuantía mayor que la acostumbrada. En este contexto, los laboratorios Curis, de Cambridge, han creado moléculas que regulan la producción del factor erizo "sonic", de interés en la neurogénesis.

Sería concebible también que mejorasen las capacidades cerebrales gracias a la terapia genética y el trasplante celular. La ingeniería genética modificaría en el laboratorio células para que produjeran factores de crecimiento específicos y después se las implantaría en regiones concretas del cerebro. O bien, podrían insertarse los genes que codifican la producción de varios tipos de factores de crecimiento en virus que los transportarían a las células cerebrales.

Pero todavía no resulta claro que se puedan incrementar de esta forma las capacidades de un cerebro normal y sano. De los varios experimentos en que se han administrado factores de crecimiento a animales se desprende que el aumento de su cantidad puede interrumpir el correcto funcionamiento del cerebro. Es posible que éste mantenga un delicado equilibrio y una cantidad excesiva de algo beneficioso le perjudique tanto como una insuficiente. Los factores de crecimiento podrían inducir la formación de tumores; las células trasplantadas podrían crecer sin control y provocar cáncer. Estos riesgos podrían ser asumidos por personas con enfermedad de Huntington, Alzheimer o Parkinson, pero no por individuos sanos.

La mejor forma de potenciar el cerebro no consiste en consumir fármacos e implantar células, sino en llevar una vida adecuada. Como el resto de los órganos, responde positivamente al ejercicio, a una buena dieta y a un reposo suficiente. Mejoran las facultades de un cerebro sano, y además no se corren los peligros que comportan las terapias descritas con anterioridad. Si muchos más supiesen que con una dieta apropiada, horas de sueño suficientes y ejercicio regular aumenta el número de conexiones neuronales en regiones concretas del cerebro y, por consiguiente, se refuerzan la memoria y la capacidad de razonar, existiría mucho más interés en cuidarse.

Bibliografía complementaria

NEUROGENESIS IN ADULT SUBVENTRICULAR ZONE. Arturo Alvarez-Buylla y José M. García Verdugo en *Journal of Neuroscience*, vol. 22, n.º 3, págs. 629-634; 1 de febrero, 2002.

WHY ARE SOME NEURONS REPLACED IN ADULT BRAINS? Fernando Nottebohm en *Journal of Neuroscience*, vol. 22, n.º 3, págs. 624-628; 1 de febrero, 2002.

ANTIDEPRESSANTS AND NEUROPLASTICITY. Carrol D'Sa y Ronald S. Duman en *Bipolar Disorders*, vol. 4, n.º 3, págs. 183-184; junio 2002.

NEUROGENESIS AFTER ISCHAEMIC BRAIN INSULTS. Zaal Kokaia y Olle Lindvall en *Current Opinion in Neurobiology*, vol. 13, n.º 1, págs. 127-132; febrero 2003.

NEUROGENESIS IN ADULT BRAIN: NEW STRATEGIES FOR CNS DISEASES. Dieter C. Lie et al. en *Annual Reviews of Pharmacology and Toxicology* (en prensa).

Fármacos potenciadores del cerebro

Se hallan en estudio nuevos fármacos para mejorar la memoria y otras facultades superiores. Pero su posible aplicación a las personas sanas ha despertado ya un enconado debate

Stephen S. Hall



Cierta tarde desapacible de abril, Tim Tully y yo nos encontrábamos en un laboratorio de la compañía Helicon Therapeutics. Nos aprestábamos a contemplar cómo se pergeñaba el futuro de la memoria y la cognición humana; al menos, en una versión plausible. Una intempestiva tormenta de nieve helaba la primavera de Long Island. Menciono estos detalles atmosféricos porque nos recordaban, a Tully y a mí, los inviernos de nuestra infancia. La fuerza persistente de tales recuerdos y los procesos biológicos que los registran y conservan en el cerebro se hallan en la base de una revolución incipiente en neurofarmacología.

Tully, neuroquímico del Laboratorio de Cold Spring Harbor y fundador de Helicon, ha sido uno de los protagonistas principales en la carrera emprendida hacia la obtención de una nueva clase de fármacos que podrían mejorar la memoria de quienes la tienen resentida. Tales fármacos resultan del conocimiento, cada vez más profundo, de las bases moleculares y mecanismos de acción de nuestra capacidad para rememorar lo mismo detalles de tormentas de hace más de 30 años que dónde dejamos las llaves del coche hace media hora.

Allí estábamos, mientras mirábamos un vídeo que nos mostraba un ratoncillo pardo explorar un entorno peculiar, donde se desarrollan los experimentos de entrenamiento

JAMES SALZANO



en el reconocimiento de objetos. El día anterior, se le había introducido en la misma caja, que contenía dos objetos, cada uno con indicadores distintivos de olor, tacto y de otros sentidos. Un ratón al que se le deje explorar ese entorno durante 15 minutos lo recordará con tal precisión, que, introducido al día siguiente, advertirá de inmediato cualquier cambio. Pero si sólo se le ha permitido una exploración de tres minutos y medio, no dispondrá de tiempo suficiente para retener la escena en su memoria a largo plazo.

El ratón que estábamos contemplando había contado con tres minutos y medio de entrenamiento. Si bien recibió además un suplemento farmacológico. El animal olisqueaba y daba vueltas alrededor de un objeto nuevo, sin prestar la mínima atención al segundo objeto, que persistía desde el día precedente. Para mostrar tal grado de curiosidad, el ratón necesitaba *recordar* qué había en la caja la jornada anterior, proceso que requiere la formación de una memoria a largo plazo. Ahora bien, si los ratones no suelen recordar cambios en el entorno tras un intervalo tan breve de observación, ¿qué había ocurrido? Se le había administrado una sustancia reforzadora de la memoria. Denominada potenciador CREB, y sintetizada por Helicon, podría comenzar a ensayarse muy pronto en humanos.



La nueva farmacología se halla empeñada en la búsqueda de sustancias que potencien nuestras facultades superiores, en particular la memoria de quienes la tienen mermada por culpa de una enfermedad neurodegenerativa o la edad. Se propone incluso reconstruir los circuitos implicados en la formación de la memoria en quienes han sufrido un accidente cerebrovascular o presentan retraso mental.

La cifra de potenciales beneficiarios se cuenta por millones entre quienes padecen Alzheimer o alteración cognitiva suave (precursora, a menudo, de la enfermedad de Alzheimer), por no mencionar los declives de la memoria asociados a la edad.

No se crea, sin embargo, que los fármacos destinados a la potenciación de las facultades mentales se hallan en un horizonte próximo. Como potenciador de la memoria, la empresa Cortex Pharmaceuticals, de Irvine, ha desarrollado las “ampaquinas”, que esperan intensifiquen la acción del glutamato, un neurotransmisor. Estos preparados contra la enfermedad de Alzheimer, los defectos cognitivos ligeros y la esquizofrenia han superado ya la Fase I de seguridad y se encuentran en la Fase II (ensayos a pequeña escala para valorar la eficacia). Se trata de pruebas preliminares de un proyecto que comenzó a mediados de los años ochenta, sin que por ahora le veamos un final claro.

La situación ha dado un vuelco. Memory Pharmaceuticals, compañía con sede en Montvale que comercializa la investigación de Eric R. Kandel, de la Universidad de Columbia, empezó a principios del año en curso las pruebas iniciales de seguridad, en humanos, de su primer fármaco potenciador de memoria. El fármaco aludido de Helicon comenzará muy pronto los ensayos de seguridad. Los laboratorios farmacéuticos Axonyx, de Nueva York, han creado phenserine (un potente inhibidor de la acetilcolinesterasa) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer; están en marcha los ensayos preceptivos. Joe Z. Tsien, creador en 1999 del primer ratón “inteligente”, se muestra partidario de que Eureka! Pharmaceuticals, empresa con ramificación en Shanghai, abra una línea de investigación sobre fármacos donde se fusionen la genética molecular con la botánica médica china tradicional.

Aunque la mayoría de estos fármacos de nueva generación habrá de esperar años antes de recibir la aprobación de las autoridades sanitarias y entrar en la práctica clínica, han surgido ya las primeras voces críticas en el seno de la sociedad. Los expertos en bioética avisan de los peligros de la potenciación de la memoria para la comunidad, en particular ante los que se han dado en llamar fármacos de “estilo de vida”. Leon R. Kass, director del Consejo sobre Bioética del Presidente de los Estados Unidos, ha señalado que “en aquellas áreas de la vida humana en que la excelencia se adquiría a través de la disciplina y el esfuerzo, la consecución de tales atributos por medio de fármacos, ingeniería genética o mecanismos implantados parece una trampa completa”.

En otro sentido, sin embargo, el uso de fármacos vigorosos como potenciadores cognitivos ha constituido un rasgo distintivo de la vida humana desde que se generalizó la bebida de café. Hace unos 50 años, la práctica adquirió un nimbo más farmacéutico, cuando los adultos sanos descubrieron que las anfetaminas reforzaban su capacidad de vigilia. Si los nuevos potenciadores cognitivos se convierten en fármacos de estilo de vida, ¿cómo lo lograrán?

En la respuesta puede ayudarnos la experiencia recabada con fármacos potenciadores de la cognición que se vienen administrando desde hace un tiempo: el metilfenidato (Ritalin) para centrar la atención, el donepezil para la enfermedad de Alzheimer y el modafinil para la narcolepsia. Acostumbran tomarlos adul-

Resumen/*Una nueva farmacología valiente*

- Una revolución incipiente en la neurofarmacología podría ofrecer fármacos que mejoren la memoria en aquellos individuos cuya memoria se halle resentida por culpa de la enfermedad o del envejecimiento, y aumenten el rendimiento mental de las personas cansadas.
- El uso extramédico de estos potenciadores del cerebro podría permitir que un sujeto normal durmiera menos, trabajara con mayor ahínco y apurara su tiempo de diversión.
- Aunque la mayoría de estos fármacos se encuentran aún lejos de la aprobación por las autoridades sanitarias y de la aplicación clínica, su posible impacto social ha despertado ya la atención de los expertos en bioética por sus peligros potenciales.

tos normales que buscan redoblar su agudeza y rendimiento mental. Se manifiestan convencidos de que, con tales sustancias, mejorarán su rendimiento cognoscitivo. Una idea que no viene avalada por investigación alguna.

Precaución con la cafeína

De muy atrás procede el interés militar en la potenciación cognitiva. En el Instituto Walter Reed de Investigaciones del Ejército, Nancy Jo Wesensten trabaja sobre agentes farmacéuticos que podrían mejorar el estado de alerta, en el frente, de los soldados que sufren una falta de sueño grave. En junio de 1998, cuando asistía a una reunión de investigadores del sueño, Wesensten se encontró con el representante de Cephalon. Estos laboratorios esperaban por entonces la aprobación oficial del modafinil. Comercializado con el nombre de Provigil, se receta para tratar la narcolepsia, una somnolencia profunda en luz diurna. A Wesensten el modafinil le pareció el candidato ideal para experimentarlo con los soldados privados de sueño. Cephalon permitió que el protocolo se investigara en los laboratorios del ejército.

En diciembre de 1998 la Agencia federal de Alimentos y Fármacos (FDA) aprobó la comercialización de modafinil para el tratamiento de la narcolepsia. Pero también lo recomiendan los psiquiatras, fuera del destino aprobado, para levantar el estado de ánimo. De hecho, se emplea en el tratamiento de la depresión, esclerosis múltiple y otras afecciones clínicas asociadas con el cansancio. Parece incluso que a la consulta de muchos médicos llegan personas sanas que solicitan recetas de modafinil para así dormir menos, alargar la jornada laboral, trabajar con mayor intensidad y prolongar el tiempo de diversión. Cephalon ha llevado a cabo pruebas clínicas con Provigil para la terapia de otros trastornos de somnolencia excesiva, derivados de la interrupción del sueño (por apnea) o del "desajuste del reloj circadiano" que sufren quienes trabajan en turnos nocturnos.

A Wesensten le interesaba comprobar si el modafinil tenía alguna ventaja sobre la cafeína. La investigadora había hallado que constituía ésta un medio excelente para revertir los efectos de la privación de sueño sobre el rendimiento mental, dotada, además, de un perfil bajo de efectos colaterales.

Para averiguar si el modafinil aportaba alguna ventaja sobre la cafeína, Wesensten y su grupo acometieron un estudio estocástico con placebo y doble ciego. La muestra comprendía 50 voluntarios, que se mantuvieron despiertos durante 54 horas seguidas. Al cabo de 40 horas, los sujetos recibieron o un placebo, o 600 miligramos de cafeína (una dosis fuerte, equivalente a seis tazas de café) o una de tres dosis de modafinil (100 miligramos, 200 miligramos o 400 miligramos). A continuación se les sometía a una batería de pruebas para valorar el rendimiento cognitivo y los efectos colaterales.

La dosis más alta de modafinil, 400 miligramos, eliminó la fatiga y restableció el rendimiento mental en sus niveles de normalidad; pero también ocurrió lo mismo con la cafeína. Los efectos colaterales del modafinil fueron bastante bajos, y lo mismo ocurrió con la cafeína. No parecía, pues, existir beneficio alguno del modafinil que superase los propios de la cafeína.

El Ejército del Aire de los EE.UU. ha realizado una serie extensa de ensayos con fármacos que elevan el estado de alerta en el personal militar fatigado, una situación que reviste especial preocupación cuando los pilotos se hallan en operaciones. Desde la segunda guerra mundial, se les permite a los aviadores militares el uso de anfetaminas, recuerda John A. Caldwell, experto en alteraciones del sueño y quien ha llevado a cabo este tipo de experimentos en los últimos diez años. No se busca tanto elevar las prestaciones mentales cuanto mantener los niveles del rendimiento.

A partir de 1993, Caldwell acometió experimentos aleatorios, de doble ciego. Demostró que la dextroanfetamina eliminaba virtualmente toda merma de rendimiento de los pilotos insomnes durante 40 horas, lo mismo en varones que en mujeres. Algunos de los en-



1. TIM TULLY, de los Laboratorios de Cold Spring Harbor y Helicon Therapeutics, muestra uno de los ratones de experimentación en las pruebas de fármacos para mejorar la memoria.

JAMES SALZANO



sayos se realizaron en un simulador de vuelo de helicóptero, aunque se replicaron también en vuelo real. En un experimento más reciente, en el que sometió a prueba la acción del modafinil, cotejado con la dextroanfetamina, en pilotos privados de sueño, demostró que el fármaco contra la narcolepsia vencía al cansancio y mantenía el rendimiento cognitivo, aunque algunos de los sujetos sufrieron náuseas semejantes al mareo que se siente en el interior del simulador de vuelo. Parece, pues, que el modafinil pudiera aceptarse.

Usos y placebos

La investigación sobre el modafinil, sin embargo, pone sobre el tapete una paradoja en el debate ético sobre la potenciación cognitiva. La estadounidense Agencia de Proyectos de Investigación Avanzada de la Defensa (DARPA) ha financiado programas de investigación básica y clínica dedicados a la búsqueda de métodos para potenciar el rendimiento mental de las fuerzas armadas. Así, el programa Rendimiento Asistido Continuado (CAP) ha subvencionado la investigación preclínica de fármacos del tipo de la ampaquina de la empresa Cortex. He ahí la paradoja: por un lado, los asesores gubernamentales sobre cuestiones éticas consideran el empleo de fármacos potenciadores de personas sanas una trampa; por otro, los militares han patrocinado la búsqueda de agentes reforzantes para sus soldados cansados, pero sanos.

El modafinil no es más que el último potenciador cognitivo que ha atraído a individuos saludables. A propósito del Ritalin, se ha escrito bastante, no sin fantasía, acerca de su utilización en institutos y universidades. Comercializado por Novartis, el Ritalin se prescribe a niños que padecen trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), pero se ha ganado también el favor de estudiantes y ejecutivos.

Entre los escasos datos seguros sobre los efectos de estos fármacos en individuos sanos, hay un estudio que sugiere que un tratamiento de la demencia senil mejora el rendimiento cognitivo de las personas normales. En julio de 2002, el equipo de Jerome A. Yesavage, de la Universidad de Stanford, y Peter J. Whitehouse, de la Universidad Case Western Reserve, publicó un trabajo en *Neurology* donde se valoraba el impacto del donepezil en el rendimiento de los pilotos. El donepezil, comercializado con el nombre de Aricept, es uno de los varios fármacos aprobados por la FDA para frenar la pérdida de memoria en los pacientes de Alzheimer. Los investigadores entrenaron a dos grupos de pilotos en un simulador de vuelo; un grupo recibió un placebo, mientras que el otro grupo tomó durante 30 días 5 miligramos de donepezil, una dosis inferior a la prescrita a los enfermos de Alzheimer. Luego, sometieron a una nueva prueba a ambos grupos en el simulador.

Los pilotos debían realizar maniobras complicadas de tráfico aéreo; tenían, asimismo, que reaccionar ante situaciones de urgencia, incluida una caída de presión de aceite indicada en la instrumentación de cabina. Transcurrido un mes desde el inicio del ensayo, los pilotos tratados con el donepezil realizaron los ejercicios significativamente mejor que el grupo control; en particular, la diferencia se advertía en el aterrizaje y en la resolución de las situaciones de urgencia. Yesavage no soslaya que si la potenciación cognitiva se aplica a sujetos normales, surgirán cuestiones legales y éticas.

Si esas cuestiones son ciertas para el donepezil, modafinil y otros fármacos disponibles, con mucha mayor razón aflorarán con

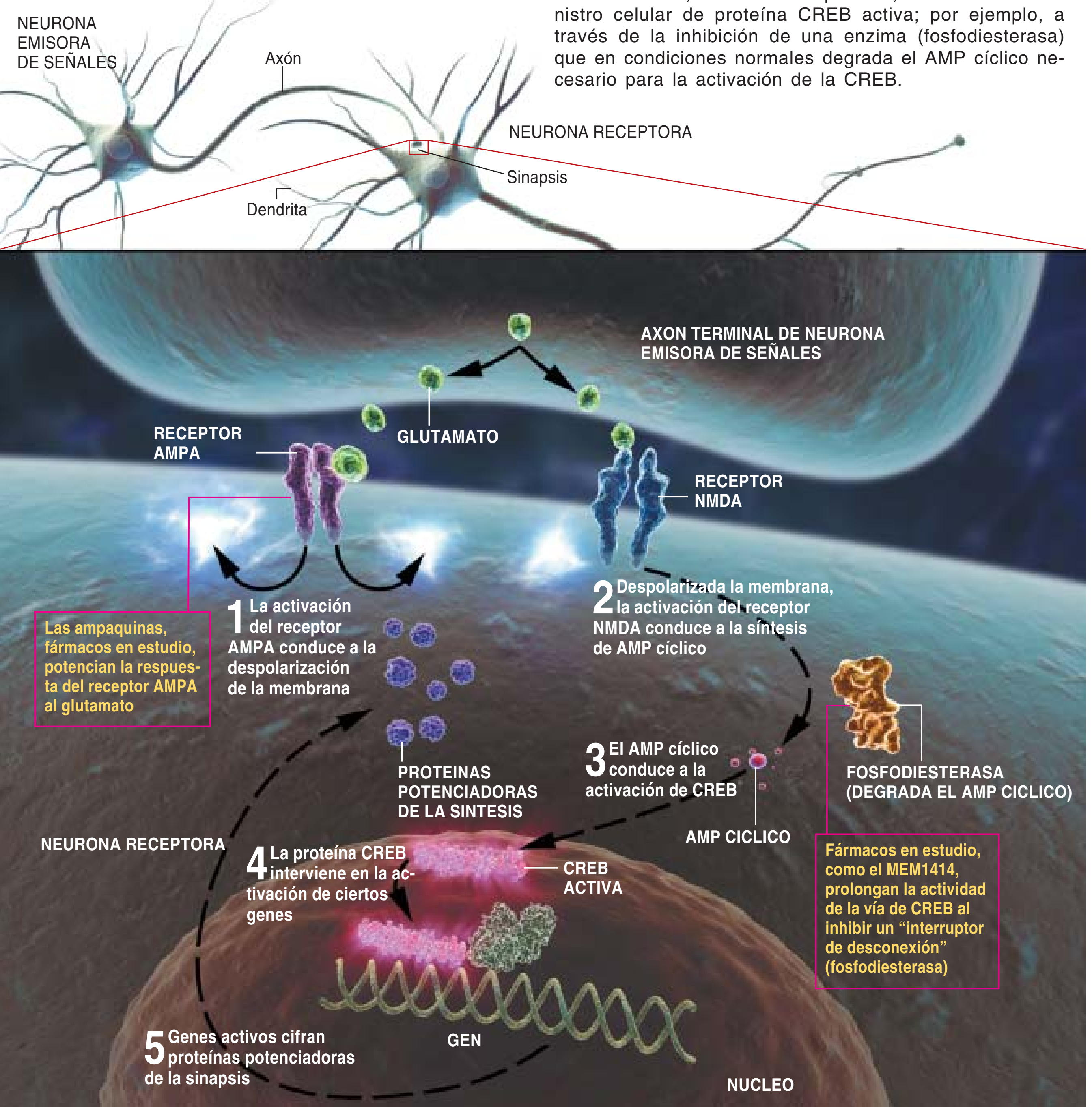
2. RITALIN se prescribe a niños que padecen el trastorno de hiperactividad con déficit de atención. Su uso, sin embargo, se ha generalizado entre los estudiantes por su supuesta capacidad para aumentar la agudeza mental.



ASI ACTUARIAN ALGUNOS DE LOS FARMACOS POTENCIADORES DE LA MEMORIA

CIERTOS FARMACOS POTENCIADORES DE LA MEMORIA, objeto de estudio en la actualidad, influyen sobre dos procesos que operan cuando las neuronas van asentando memorias a largo plazo: despolarización de la membrana y activación de la proteína CREB. La despolarización puede ocurrir después de que la liberación del glutamato, neurotransmisor excitatorio, en las sinapsis (puntos de contacto entre dos células nerviosas) estimule los receptores AMPA en las células receptoras. La despolarización, cuando tiene lugar, auxilia a otra proteína de superficie, el receptor de NMDA, en su respuesta al glutamato. En su reacción, el receptor activa la vía CREB en el interior de las células; consiste dicha vía en una serie de interacciones moleculares, incluida la síntesis de AMP cíclico, cuyo efecto final es la activación de la proteína CREB. (Las flechas discontinuas indican que se han omitido pasos intermedios de la vía por mor de simplicidad.) La activación de la proteína CREB, un proceso clave, promueve la transcripción de genes cuyas proteínas fortalecen sinapsis específicas.

Con algunos de los fármacos en fase de investigación se pretende acelerar el almacenamiento de la memoria mediante la multiplicación de la respuesta del receptor AMPA ante el glutamato y, de ese modo, instar la despolarización. Se busca, con otros compuestos, aumentar el suministro celular de proteína CREB activa; por ejemplo, a través de la inhibición de una enzima (fosfodiesterasa) que en condiciones normales degrada el AMP cíclico necesario para la activación de la CREB.



MIKE MEDICINE HORSE *HYBRID MEDICAL ANIMATION*

la nueva generación de "fármacos inteligentes"; por una razón de peso: se basan en un enfoque mecanicista de la memoria que podría resultar particularmente poderoso, frente a los descubrimientos casuales que han predominado hasta ahora.



Una mejora de la memoria

En los laboratorios de Memory Pharmaceuticals, se investigan moléculas potencialmente mejoradoras de la memoria en neuronas individuales y cortes de cerebro animal; en el animalario se someten a prueba las sustancias pergeñadas; luego, en la sección de farmacocinética se analizan las muestras de sangre. Tras Memory Pharmaceuticals se hallan figuras sobresalientes de la ciencia contemporánea; por citar dos premios Nobel: Eric R. Kandel y Walter Gilbert. A comienzos de 2003 la compañía comenzó las pruebas iniciales de seguridad de su primer fármaco inteligente, MEM1003, en voluntarios sanos en Londres. El compuesto regula el flujo de los iones de calcio hacia el interior de las neuronas; se propone, en efecto, restaurar el equilibrio del calcio en las células cerebrales alteradas por la enfermedad de Alzheimer, trastorno cognitivo suave y demencia vascular. La empresa confía en las prestaciones del producto. No obstante, la niña de sus ojos, en punto a potenciadores de memoria, es MEM1414, un fármaco idóneo para una vía molecular, identificada en los laboratorios de Kandel y Tully, que resulta crucial para convertir la experiencia y el aprendizaje de corto plazo en memoria a largo plazo. Incluye la proteína CREB.

A mediados de los años noventa, Tully y Jerry Yin, del Laboratorio Cold Spring Harbor, modificaron por ingeniería genética una mosca del vinagre. Lograron que el insecto presentase el equivalente a una memoria fotográfica; el díptero aprendía y memorizaba una tarea después de un ejercicio de entrenamiento, mientras que una mosca normal necesitaba 10 sesiones prácticas. Consiguieron tan asombrosa potenciación de la memoria al excitar la expresión del gen *CREB*.

Tully y Kandel han demostrado que, cuando un animal inferior aprende una tarea y la guarda en la memoria, las sinapsis empleadas en la formación de la memoria se remodelan y se refuerzan en un proceso que requiere la activación de genes. La formación de memoria libera AMP cíclico, una molécula mensajera, en el interior de la célula. Esta molécula insta, a su vez, la síntesis de una proteína que se une al ADN de una neurona, activando así toda una secuencia de genes que posibilitan que las sinapsis conso-

FARMACOPEA DE LA POTENCIACION COGNITIVA

HASTA EL MOMENTO, los fármacos de potenciación cognitiva, algunos en fase de desarrollo, se centran en el tratamiento de la demencia y otras afecciones. Otros compuestos, incluso comercializados, se están ensayando para mejorar el funcionamiento normal; por citar dos casos, reafirmar el estado de vigilia en los trabajadores con cambios de turno y asegurar el rendimiento de pilotos en situaciones de estrés.

TIPO DE FARMACO	LABORATORIO	OBJETIVO	SITUACION*
Supresor de CREB	Helicon Therapeutics	Supresión de recuerdos perturbadores	Primeras etapas de desarrollo
Potenciador de CREB	Helicon Therapeutics	Potenciación de la memoria	Primeras etapas de desarrollo
Potenciador de CREB (MEM1414)	Memory Pharmaceuticals en colaboración con Roche	Potenciación de la memoria	Entrará en pruebas de Fase I a finales de 2003
Regulador del flujo de calcio (MEM1003)	Memory Pharmaceuticals	Potenciación de la memoria	En pruebas de Fase I
Ampaquinas	Cortex Pharmaceuticals	Potenciación de la memoria	En pruebas de Fase II
Phenserine	Axonyx	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	Pruebas de Fase II terminadas
Modafinil (Provigil)	Cephalon	Tratamiento de la narcolepsia	Comercializado
Metilfenidato (Ritalin)	Novartis	Potenciación de la atención	Comercializado
Donepezil (Aricept)	Eisai/Pfizer	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	Comercializado
Rivastigmine (Exelon)	Novartis	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	Comercializado
Galantamine (Reminyl)	Janssen	Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada	Comercializado

**Las pruebas de Fase I evalúan la seguridad de un fármaco nuevo en una población restringida de individuos sanos. Las pruebas de Fase II examinan la seguridad y la eficacia en individuos afectados por la enfermedad o la alteración en cuestión. Para recibir la aprobación, los fármacos deben superar también la Fase III, en la que se evalúan la seguridad y la eficacia mediante pruebas extensas y detalladas.*



3. AXEL UNTERBECK en el laboratorio de electrofisiología de Memory Pharmaceuticals, donde se ensayan fármacos potenciadores de la memoria en neuronas individuales y en cortes de cerebro.

JAMES SALZANO

liden la formación de la memoria. La proteína instigadora en cuestión se denomina proteína de unión del elemento de respuesta al AMP cíclico, o CREB. Cuanto más CREB merodea en torno a una neurona, con mayor celeridad se consolida una memoria a largo plazo. Así se ha observado en moluscos marinos, mosca del vinagre y ratones. ¿Se cumplirá lo propio en el hombre?

En condiciones normales, la fosfodiesterasa (PDE) rompe el AMP cíclico en la célula. La inhibición farmacológica de la fosfodiesterasa deja más CREB disponible a lo largo de período mayor; por consiguiente, en principio, habría de reforzarse y acelerarse el proceso de formación de la memoria. Pero los inhibidores de la fosfodiesterasa no gozan de buena reputación en los círculos farmacéuticos, pues suelen producir náuseas; pese a ello, en Japón se aprobó una versión para el tratamiento de la depresión.

Sin embargo, los inhibidores de la PDE resultaron ser óptimos potenciadores de la memoria en las pruebas preclínicas, porque permiten una mayor disponibilidad de CREB en el entorno celular a lo largo del aprendizaje, lo que promueve la consolidación de la memoria. Por esa razón Memory Pharmaceuticals y Helicon Therapeutics están desarrollando fármacos basados en una clase de moléculas denominada PDE-4. Helicon investiga, asimismo, en un fármaco que suprime recuerdos, con potencial aplicación en el bloqueo o eliminación de recuerdos de un accidente traumático perturbadores.

Memory Pharmaceuticals se ha volcado sobre MEM1414, en cuyo desarrollo participan los laboratorios Roche. Resulta interesante, a propósito de la misma, saber que se presenta el mismo tipo de alteración de la memoria asociada con la edad en el hombre, en primates no humanos y en ratones. En Memory se ha observado que alrededor del 50 por ciento de los animales de experimentación viejos son incapaces de formar memorias nuevas; sin embargo, el MEM1414 consiguió restaurarles los déficits relacionados con la edad y que su capacidad de recuerdo se acercase a la de los animales jóvenes. La compañía ha iniciado las pruebas de Fase I de seguridad del compuesto.

El MEM1003 podría estar en el mercado en 2008. Le seguiría el 1414. Pero la realidad de un fármaco nuevo no se materializa a menudo hasta bastante tarde, cuando las pruebas de Fase III pueden revelar que no alcanza la eficacia esperada y sí acarrea efectos secundarios imprevistos. Acontece, además, que no existe unanimidad sobre las posibilidades de CREB en la potenciación de la memoria. Algunos ponen en cuestión que se conozca bien su mecanismo biológico, otros aducen la falta de precisión en los objetivos, pues se trata de una molécula que se expresa por doquier y muy pronto. Ni es tampoco CREB el único portal abierto a la manipulación de la memoria.

Bibliografía complementaria

MEMORY: FROM MIND TO MOLECULES. Larry R. Squire y Eric Kandel. Biblioteca Scientific American, n.º 69. W. H. Freeman and Company, 1999.

REMEMBERING AND FORGETTING: Sesiones 3 y 4 del Consejo de Bioética del Presidente de los EE.UU, 17 de octubre de 2002. Disponible en www.bioethics.gov/transcripts/oct02/oct17.html.

TARGETTING THE CREB PATHWAY FOR MEMORY ENHANCERS. Tim Tully. Rusiko Bourtchouladze, Rod Scott y John Tallman en *Nature Reviews: Drug Discovery*, vol. 2, n.º 4, págs. 267-277, abril de 2003.

Altruismo

¿Se cumple la regla de Hamilton?

Cuando Charles Darwin propuso la teoría de la evolución por selección natural, uno de los problemas más espinosos que no pudo resolver fue el del altruismo. Darwin pensó en un comienzo que se trataba de un problema irresoluble, fatal incluso para su teoría. En efecto, la selección natural explica un proceso evolutivo que se funda en la supervivencia y reproducción diferencial de los individuos. No parece ello compaginarse con la evolución y el mantenimiento de comportamientos altruistas que, por definición, reducen la probabilidad que un individuo tiene de reproducirse.

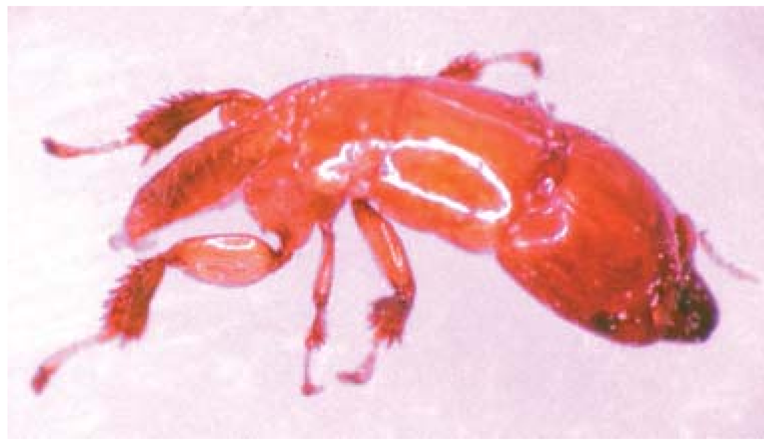
En la naturaleza abundan las muestras de altruismo. Pensemos, por ejemplo, en los centinelas de las manadas de mamíferos o de bandadas de aves. Emiten llamadas de alarma avisando del peligro al resto de sus congéneres, al tiempo que quedan ellos expuestos a su captura, al atraer la atención del predador. Entre los vertebrados con estructura social, nos ofrecen un testimonio de altruismo los individuos que prestan ayuda en la cría de los pequeños que no son hijos suyos. Muy conocido es el caso, entre los insectos sociales, de las castas estériles, un fenómeno del que se ocupó el propio Darwin.

Para el naturalista inglés, la aparente contradicción entre reproducción diferencial y altruismo podría deshacerse, en parte al menos, con la incorporación del concepto de selección de familia. Aunque un individuo no alcance a reproducirse, sus características genéticas pasarán a las generaciones siguientes a través de la reproducción de quienes guardan con él una relación de estrecho parentesco genético. Por lo tanto, la conducta altruista tiene sentido biológico siempre y cuando se favorezca la supervivencia y reproducción de parientes cercanos. El estado de la genética de la época no le permitió a Darwin ahondar más en la cuestión, pero su idea general constituye la base de la teoría de la selección por parentesco (“kin selection”).

Esta tesis la esbozó, a mediados de los años sesenta, William Donald Hamilton. Su teoría de la selección por parentesco permite entender el altruismo, la cooperación y la reducción de comportamientos agresivos o de competencia entre congéneres. El núcleo central de dicha tesis reside en “la regla de Hamilton”. De acuerdo con la misma, se favorece el altruismo (y la reducción de competencia o agresión) cuando se cumple la relación $rb > c$; donde r representa el nivel de parentesco genético entre los organismos que interactúan, b designa el beneficio que el organismo altruista obtiene con su comportamiento y c es el costo de su comportamiento. En pocas palabras, se espera que el comportamiento de un individuo sea más altruista y menos competitivo con quienes comparte una extensa porción de sus genes, es decir, con sus propios parientes.

Cuanto más estrecho sea el parentesco, mayor proporción de genes compartirán: 1/2 si son hermanos, 1/8 si son primos, etc. Mayor también será el nivel de cooperación, y menor, el nivel de agresión esperado. Al cooperar con parientes facilitándoles la reproducción, el altruista aumenta indirectamente la probabilidad de transmitir sus propios genes. Significa ello que la eficacia (“fitness”) de un individuo no se restringe a la capacidad de propagar directamente sus genes, sino que abarca también la eficacia que se gana al posibilitar la repro-





1. Machos de Sycoscapter huberi*, avispa no polinizadora asociada con higos australianos. En esta especie de avispa el 15 % de los machos son decapitados por sus congéneres durante las luchas generadas en la competencia por hembras para aparearse*



2. Meerkats (Suricata suricatta) *del Parque Nacional Kalahari Gemsbok en Sudáfrica. Individuos de esta especie social cooperan con su grupo adoptando la posición de centinelas (permaneciendo parados en dos patas) para alertar al grupo sobre la presencia de predadores*

ducción de sus parientes. A esa eficacia total se le ha llamado "eficacia inclusiva". Cuanto mayor sea la cooperación con individuos emparentados, tanto mayor resultará la eficacia inclusiva del altruista.

Numerosas observaciones se han venido explicando a la luz de esa teoría. Sin embargo, la investigación reciente se muestra mucho más cauta. Así, se ha comprobado que la selección por parentesco pierde vigor, o incluso desaparece, cuando los individuos emparentados entran en competencia directa por los recursos o por la reproducción.

El grupo encabezado por Stuart West ha demostrado que el nivel de agresión entre los machos de avispas asociadas con higos (*Ficus* sp.) no depende del grado de parentesco, sino del nivel de competencia por los recursos. Existen dos tipos de avispas asociadas con higos: las que polinizan sus flores y las que parasitan los frutos. Los machos, ápteros, no pueden dispersarse y mueren en el interior del higo, pero las hembras, que son aladas, sí pueden dispersarse. El apareamiento con machos ápteros se realiza en el interior del fruto. Tras el apareamiento, las hembras abandonan el higo donde nacieron en busca de otro higo (por lo común, en otro árbol) donde depositar los huevos. Comienza entonces un nuevo ciclo. En muchas especies de avispas parásitas los machos presentan estructuras apropiadas para el combate y la defensa (grandes mandíbulas y "escudos" torácicos). Algunas luchas son a muerte. Además, el grado de parentesco entre machos que se encuentran en el mismo higo varía de acuerdo con la especie: en algunas especies sólo una hembra, en promedio, deposita los huevos en cada higo (todos los machos de esa puesta serán hermanos), mientras que en otras especies varias hembras ponen los huevos en el mismo higo (en cuyo caso el grado de parentesco entre machos es mucho menor).

En contra de las predicciones de la regla de Hamilton, West y colegas no observaron relación alguna entre el nivel de agresión de los machos y su grado de parentesco. Descubrieron, sin embargo, que el nivel de agresión dependía del número de hembras por higo: la agresividad entre machos aumentaba en relación inversa al número de hembras disponibles para la cópula. En otras palabras, la agresividad dependía del nivel de competencia por el apareamiento, no del grado de parentesco entre los machos.

Se han observado, asimismo, numerosos testimonios de cooperación entre individuos que no guardan, unos con otros, relación de parentesco. En determinados grupos de mamíferos que conviven y cooperan en la reproducción y el cuidado de la progenie, no todos los que participan en esa asistencia se hallan en relación de parentesco con los individuos reproductores. A este propósito, el equipo de Tim Clutton-Brock ha demostrado que, en las mangostas de la especie *Suricata suricatta*, el nivel de cooperación no depende del parentesco genético, sino de la edad, sexo y tamaño del individuo altruista.

Las hipótesis avanzadas para explicar esta y otras observaciones similares vinculan la cooperación o la no agresión con la adaptación del individuo, relegando a un segundo plano la eficacia inclusiva. En este contexto reforzar la adaptación debe entenderse en un triple sentido: en primer lugar, aumentar el estatuto social del que presta ayuda e incrementar así sus posibilidades apareamiento futuro o de obtener mayor poder en el grupo; en segundo lugar, reducir las probabilidades de que el individuo sea expulsado del grupo, lo que favorece su supervivencia o reproducción más adelante; en tercer lugar, incrementar el tamaño del grupo mediante la caída de la mortalidad, factor que a largo plazo resulta ventajoso para el altruista, pues le posibilita recibir ayuda de individuos más jóvenes en el futuro.

Por consiguiente, aunque la regla de Hamilton ha servido para explicar comportamientos altruistas, pacíficos y de cooperación entre congéneres, carece de validez general, habida cuenta de la enorme cantidad de circunstancias en que no se cumple.

Hay, pues, que modificarla. Por un lado, debe dar cabida al efecto de competencia entre organismos emparentados. Por otro, resulta imprescindible acometer investigaciones que cuantifiquen el efecto en la eficacia (o adaptación) del individuo que genera la competencia entre parientes, así como otras que cuantifiquen la eficacia directa e indirecta generada por un comportamiento altruista o de cooperación.

CARLOS A. MACHADO
Depto. de Ecología y Biología Evolutiva
Universidad de Arizona, Tucson (EE.UU.)

La "fuerza" de Coriolis

Realidad y fantasía

La idea que perdura en la mente de la mayoría de las personas que han oído hablar de la "fuerza" de Coriolis es que dicha fuerza es la responsable de la dirección en que el agua gira sobre la superficie de nuestros fregaderos, lavabos y recipientes similares mientras se precipita por el desagüe. Pero la "fuerza" de Coriolis no guarda relación alguna con la dirección en que gira el agua al precipitarse por el sumidero.



Los fregaderos y el mito de la fuerza de Coriolis. Fotografía de Mikel Anza

Salvo meteorólogos, oceanógrafos y otros profesionales dedicados al estudio de la atmósfera e hidrosfera, la mayoría de las personas no saben muy bien qué propuso el matemático Gustave Gaspard Coriolis en 1835, y por qué entró en el olimpo de la posteridad. La "fuerza" de Coriolis no es una fuerza propiamente dicha; no interviene energía alguna. Se trata de una ilusión óptica, aunque válida.

El efecto de Coriolis es el responsable de que un objeto en movimiento libre y horizontal sufra una aparente desviación hacia la derecha en el hemisferio norte (si lo miramos desde nuestra posición en el suelo) y hacia la izquierda en el sur. Ello es debido a lo siguiente: mientras que el objeto se desplaza desde su origen hacia su destino, la superficie de la Tierra, en virtud de su rotación, se desplaza también debajo del mismo, por lo que el objetivo de destino habrá variado respecto al momento inicial de partida. El objeto no sufre ninguna desviación real de su recorrido; sólo parece hacerlo al estar en movimiento su sistema de coordenadas.

Aunque la aplicación más conocida del efecto de Coriolis se refiere a los movimientos de las corrientes oceánicas y de los vientos, afecta también a los desplazamientos de los aviones y misiles, entre otros objetos. En el hemisferio norte, el viento (visto desde arriba) tiende a rotar en dirección contraria a las agujas de reloj al acercarse a una zona de baja presión. La "fuerza" de Coriolis sólo es perceptible para movimientos de macroescala de grandes objetos, como las masas de aire. En cambio, el efecto de Coriolis constituye un fenómeno observable: es el causante del desgaste desigual de los carriles ferroviarios y del hecho de que los lechos de los ríos sean más profundos en una margen que en la otra.

Respecto a la dirección en que el agua gira en los fregaderos, hay que subrayar que debido a que las velocidades y escalas de tiempo son muy inferiores en estos sistemas a los presentados por vientos y corrientes oceánicas, la contribución del efecto Coriolis sobre la dirección del giro del agua es despreciable. La dirección en que gira el agua en los fregaderos depende de muchos otros factores: movimiento giratorio residual originado al llenar el fregadero (la realidad es que el agua continúa rotando durante bastante tiempo después de parecer haberse parado), irregularidades en la construcción del fregadero, corrientes de convección derivadas de la diferencia de temperatura entre el agua y el fregadero, y vórtices introducidos en el agua debido a perturbaciones como el lavado.

En condiciones extremadamente controladas, sería posible observar el efecto de Coriolis en un fregadero: se vería que el agua giraría en la dirección contraria a las agujas del reloj en el hemisferio norte y siguiendo las saetillas del mismo en el sur. Pero ese ciertamente no es el caso de nuestros fregaderos.

ITZIAR ALKORTA
Unidad de Biofísica, CSIC,
Universidad del País Vasco, Bilbao

ISABEL ALBIZU y CARLOS GARBISU
NEIKER, Instituto Vasco de Investigación y
Desarrollo Agrario, Derio

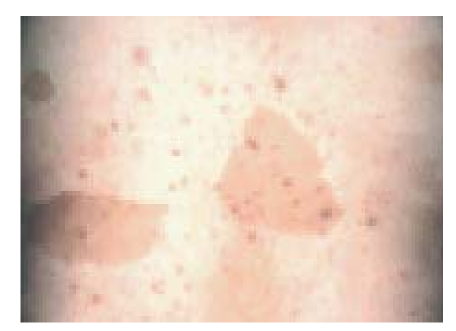
Neurofibromatosis tipo 1

El gen NF1, un gen supresor tumoral

La neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), o enfermedad de von Recklinghausen, con una incidencia 1 de cada 3500 personas, constituye uno de los trastornos hereditarios más frecuentes en humanos. Afecta principalmente al sistema nervioso y la piel.

Su diagnóstico se establece ante la presencia de dos o más de las siguientes manifestaciones clínicas: seis o más manchas de color café con leche en la piel, dos o más neurofibromas cutáneos (pequeñas tumoraciones benignas), dos o más nódulos de Lisch (lesiones en el iris sin repercusión clínica), pecas en las axilas, en las ingles o en ambas, lesión ósea característica y un familiar de primer grado con la enfermedad. Se han descrito también otros trastornos asociados a la misma; por ejemplo, problemas de aprendizaje, retraso mental e hipertensión. Cabe, por último, agregar que entre un 2-5 % de los pacientes con NF1 desarrollan tumores malignos.

La NF1 es una enfermedad genética monogénica, causada por mutaciones en el gen *NF1*. Su modo de transmisión es autosómico dominante, lo que significa que un individuo afectado tiene un riesgo del 50 % de transmitir la enfermedad a su descendencia, independientemente del sexo. Sin embargo, aproximadamente el 50 % de los pacientes con NF1 no han heredado la enfermedad, sino que representan el primer afectado de su familia; esta notable proporción de casos es-



Seis o más manchas
café con leche



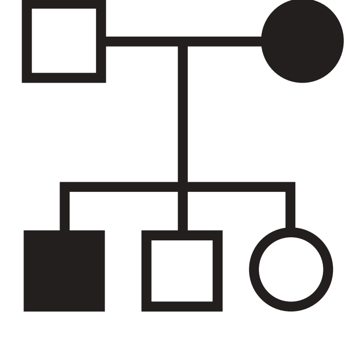
Dos o más neurofibromas



Efélides axilares



Glioma óptico



Familiar primer grado
NF1



Dos o más nódulos Lisch



Agenesia
de esfenoides

1. El diagnóstico de la NF1 se cumple cuando se poseen dos o más de estos signos clínicos

porádicos, así se les reconoce, es debida a que el gen *NF1* presenta una elevada tasa de mutación.

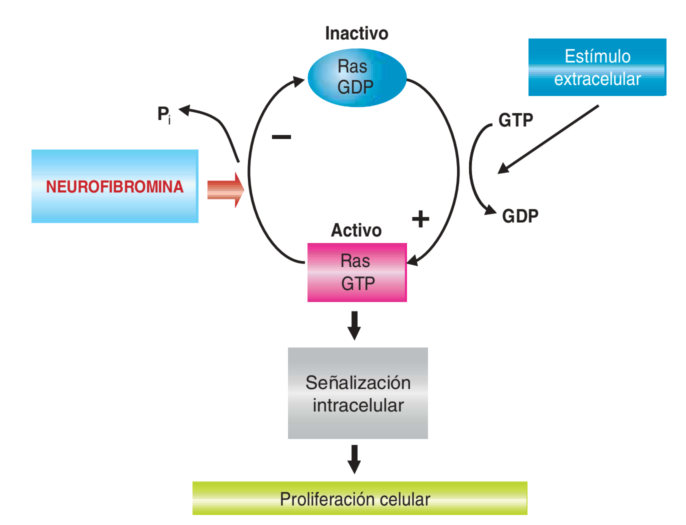
El gen *NF1*, que se aloja en el brazo largo del cromosoma 17, se identificó en 1990. Pertenece a la familia de genes supresores tumorales: la ausencia de su función contribuye a la formación de tumores. De gran tamaño, consta de 60 exones que se transcriben en un ARN mensajero (ARNm) que codifica la neurofibromina.

La única función bien conocida de esta proteína es la de regular a las proteínas celulares Ras; controla el paso de su estado activo (unidas a trifosfato de guanosina, o GTP) a su forma inactiva (unidas a difosfato de guanosina, o GDP). La ausencia de neurofibromina provoca la acumulación de Ras en su estado activo (Ras-GTP) y promueve el crecimiento y la proliferación celular. Esta función se halla asociada a un segmento central de la proteína, el GRD (dominio relacionado con las proteínas activadoras de GTPasas —proteínas GAP— de Ras). Se debe tener en cuenta que este dominio sólo representa el 13 % de neurofibromina, por lo que se cree que la proteína cumple otras funciones adicionales en la célula.

La investigación genética ha permitido un gran avance en el diagnóstico de las enfermedades hereditarias y ha hecho posible el consejo genético en diversas enfermedades, entre ellas la NF1. Puede ya ofrecerse consejo genético, para la NF1, en diferentes ámbitos: confirmación diagnóstica, diagnóstico presintomático, diagnóstico prenatal y diagnóstico preimplantatorio.

En este ámbito disponemos de una doble estrategia. Una, aplicable sólo a los casos familiares de NF1, consiste en analizar si el individuo ha heredado el gen mutado que causa la enfermedad, mediante un estudio de ligamiento genético entre los miembros de su familia. Se trata de un estudio indirecto, que no pretende identificar la mutación que altera el gen *NF1*, sino que intenta distinguir el cromosoma 17 normal del portador de la enfermedad.

La segunda estrategia consiste en un análisis directo del gen *NF1* con el fin de caracterizar la mutación que lo inactiva. Aunque esta segunda opción es económica y técnicamente más costosa que la primera, permite el diagnóstico molecular no sólo en los casos familiares, sino también en los casos esporádicos de la enfermedad.



2. Esquema de la regulación que ejerce la neurofibromina sobre Ras y sus vías mediadas

La búsqueda de mutaciones en este gen resultó infructuosa hasta hace poco. Fracaso que se atribuía al gran tamaño del gen, que obliga a un análisis muy laborioso, y a la ausencia de puntos calientes de mutación (secuencias asociadas a una frecuencia de mutación anormalmente más elevada) o mutaciones generalizadas.

Gracias al uso de técnicas basadas en el análisis del ARNm, se puede abordar ahora un estudio exhaustivo de genes de gran tamaño, como el gen *NF1*, ya que se centran en la región codificadora. La eficiencia de estos análisis varía entre grupos y según la población investigada, si bien se cifra en torno al 70 %. Estos estudios han evidenciado que las mutaciones se encuentran distribuidas por toda la región codificadora; aunque no existe ningún punto caliente de mutación, algunas mutaciones son recurrentes, según se desprende de su identificación en varios pacientes no emparentados.

Muchas de las manifestaciones clínicas de la NF1 guardan relación con la edad del sujeto. Se ha observado una amplia variabilidad en la presentación clínica (fenotípica), intrafamiliar e interfamiliar. Así, miembros afectados de una misma familia, y por lo tanto portadores de una mutación *NF1* idéntica, pueden manifestar la enfermedad de forma muy distinta. De igual modo, pacientes sin relación de parentesco y con la misma mutación *NF1* presentan la enfermedad con niveles de afectación muy diferentes.

Ante tal grado de variabilidad clínica, incluso entre pacientes con la misma mutación, cabe admitir que no existe ninguna relación entre una mutación *NF1* concreta y una afectación clínica determinada. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la variabilidad; por ejemplo, la existencia de otros genes que modulen la expresión del gen *NF1*, que modificarían la presencia, gravedad y número de las diferentes lesiones.

Hay diferentes asociaciones de pacientes y profesionales relacionados con la NF1. En España existen dos asociaciones, una con sede en Barcelona (http://www.acnefi.org) y otra con sede en Madrid (http://www.nf.org/international_affiliates/spain.htm).

Conxi Lázaro, Elisabet Ars,
Eduard Serra y Xavier Estivill
Centro de Genética Médica y Molecular-IRO,
Barcelona

Anna Ravella
Servicio de Dermatología, Hospital de la Cruz Roja,
Barcelona

Colorido y coprofagia

El alimoche

La ingestión de heces, o coprofagia, es un fenómeno raro entre las aves, aunque no desconocido. El alimoche (*Neophron percnopterus*), buitre de tamaño medio, que vive en Africa y Eurasia, se observa a menudo ingiriendo heces, de ganado sobre todo. A través de esa vía, tan repulsiva para el hombre, podrá obtener micronutrientes esenciales.

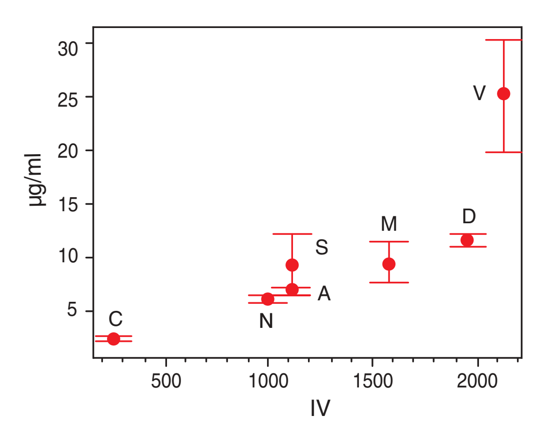
En las heces de vacas, ovejas, ciervos y otros ungulados se entremezclan restos vegetales sin apenas valor energético (menos de 5 % de proteínas y de 0,5 % de grasa) aunque con altas concentraciones de carotenoides, pigmentos de origen vegetal. Los carotenoides no pueden ser sintetizados por los vertebrados y, por tanto, tienen que recabarse de la dieta. Estimulan el sistema inmunitario y actúan como antioxidantes, siendo esenciales en la protección y prevención de enfermedades asociadas al envejecimiento. Algunos son precursores de la vitamina A. Se debe a ellos la mayoría de los brillantes tonos rojos y amarillos que vemos en el plumaje y la piel de muchas aves; cumplen así, entre otras, una función importante en el cortejo.



1. Alimoche alimentándose de excrementos de vaca y caballo

En la carroña de la que se alimentan los buitres no hay carotenoides. Probablemente ésta sea la razón por la que la mayoría de sus especies, a diferencia de lo que ocurre en las rapaces que cazan sus propias presas, no hayan desarrollado una coloración dependiente de dichos pigmentos.

El alimoche se cuenta entre los escasos buitres que presentan una coloración vistosa. La cara y el buche de los adultos son de color amarillo anaranjado, cuyo tono e intensidad varía de un individuo a otro. Tal coloración se debe a los carotenoides. Pero, ¿de dónde los obtiene el alimoche? Entre las fuentes posibles se citan los huevos de otras aves y los insectos ricos en carotenoides (por ejemplo, los saltamontes). Cabe una tercera posibilidad, hasta ahora no investigada: las heces de ungulados, que, en razón de su abundancia y fácil obtención en el campo podrían complementar a las otras dos e incluso ser la principal.



2. Concentración de caroteno en plasma de alimoches de 7 áreas distintas; C, Islas Canarias (22); N, Navarra (72); A, Aragón (77); S, Segovia (4); M, Menorca (4); D, Andalucía (11); V, Vizcaya (6). Entre paréntesis figura el número de muestras de cada área. En el eje de la x se halla el índice de vegetación (IV) calculado sobre la base de datos de producción fotosintética obtenidos del análisis de series temporales de imágenes por el Laboratorio de Teledetección de la Universidad de Valladolid

Para determinar el posible papel de las heces de ungulados en la adquisición de carotenoides, analizamos por medio de cromatografía de alta resolución muestras de excrementos de vaca, oveja y cabra, así como de piel de un alimoche muerto y de plasma de 196 ejemplares silvestres (*véase la figura*). El pigmento mayoritario en todas las muestras fue el mismo: luteína (más del 95 % del total) con trazas de zeaxanteno. La concentración media de luteína en la piel del alimoche fue de 98 mg/g, mientras que en plasma fue de 6,5 mg/ml. La concentración media en heces de ganado fue 86,3 mg/g.

Investigamos luego si existían diferencias en la concentración de carotenoides en plasma entre 7 poblaciones de alimoche. El resultado fue que las había. La concentración media era mayor en las áreas que presentaban valores más altos del índice de producción primaria (estimado a partir del índice de vegetación: cociente radiométrico entre las bandas espectrales del infrarrojo cercano y del rojo, un parámetro que refleja la actividad y el vigor de la vegetación). El resultado en cuestión podía tomarse como una prueba indirecta de la abundancia de ganado o de la calidad de la hierba consumida. Con otras palabras, en áreas con mayor producción primaria hay más y mejores pastos y, por tanto, un número superior de ungulados. Y, si hay más ganado, también habrá más heces.

Para comprobar si los alimoches satisfacían sus exigencias de carotenoides con las heces de ungulados, acometimos un ensayo restringido con cuatro ejemplares adultos cautivos en el Zoológico de Jerez de la Frontera. El ensayo consistió en cambiarles la dieta habitual, de restos de carnicería (muy pobre en luteína), por heces de vaca. Al cabo de nueve días se les restituyó la dieta de restos de carnicería. Al final del ensayo, los cuatro ejemplares habían incrementado sus niveles de carotenoides en sangre. Este incremento sólo puede atribuirse a la absorción de carotenoides de su dieta de heces, pues ésta fue la única fuente externa de carotenoides de la que dispusieron.

Dada la pobreza en macronutrientes de las heces, no pueden convertirse en la única fuente de alimentación del alimoche. Ahora bien, gracias a la alta concentración y la calidad de la luteína que encierran, nada impide que sean el complemento que les permite adquirir carotenoides en cantidades muy superiores a las requeridas para las funciones fisiológicas normales.

¿Por qué un consumo excesivo de pigmentos? La respuesta debe buscarse en un posible mecanismo evolutivo para el desarrollo de ornamentos dependientes de carotenoides. El excedente de carotenoides extraídos de la dieta se acumularía de forma pasiva en la piel (como ocurre en otras especies). La piel tomaría así el color amarillo típico del alimoche, que se iría asentando como factor de atracción de la pareja sexual, distintivo de un rango dominante o ambas cosas.

Para que un rasgo se asiente en el curso de la evolución y aporte información real debe constituir lo que en biología del comportamiento se denomina señal fiable, veraz. Esta fiabilidad implica que un individuo subordinado, de inferior calidad, no pueda fingir lo contrario. Es decir, la señal debe conllevar un coste que sólo puedan permitirse los ejemplares mejor dotados.

En el caso de la coprofagia, el coste podría ser la alta carga de parásitos gastrointestinales que contienen las heces. Por consiguiente, sólo los individuos que gozaran de buena salud podrían ingerir cantidades elevadas de heces. Otra posibilidad es que el coste se pague en “perder” tiempo ingiriendo un alimento muy pobre cuando se podría estar buscando un alimento más energético.

J. M. GRANDE, J. J. NEGRO,
J. L. TELLA y J. A. DONÁZAR
Dpto. Biología Aplicada,
Estación Biológica de Doñana, Sevilla
J. GARRIDO FERNÁNDEZ, D. HORNERO MÉNDEZ
Dpto. Biotecnología de la Alimentación,
Instituto de la Grasa, Sevilla
J. A. SÁNCHEZ ZAPATA
Area de Ecología, Dpto. Biología Aplicada,
Universidad Miguel Hernández, Alicante
J. R. BENÍTEZ, M. BARCELL
Zoo de Jerez, Cádiz

Texto y fotos: Pablo J. López González, Mercedes Conradi, José Bresciani, M.ª Eugenia Bandera y Diego Moreno

Simbiosis extremas

El término simbiosis cubre un amplio espectro de asociaciones establecidas entre dos organismos de especies distintas, en las que una de ellas, o ambas, obtienen beneficio de su interacción. Ese vivir juntos constituye una de las estrategias más fructíferas, que ha reforzado procesos de especialización y especiación muy notables. El beneficio para al menos uno de los organismos asociados puede estar relacionado con la obtención de alimento, refugio o transporte entre otros. No es infrecuente que se conjuguen varias ventajas a la vez.

La simbiosis deja su sello en adaptaciones de diversa índole, desde el comportamiento hasta el ciclo biológico, pasando por la morfología y la fisiología de los asociados. Sea el caso de los copépodos, animales frecuentes en los ambientes acuáticos. Estos pequeños crustáceos abarcan actualmente unas 10.000 especies. Por su diversidad y abundancia se les ha llamado “insectos del mar”. Se encuentran entre 10.000 metros de profundidad, en la fosa del archipiélago de las Marianas, hasta más de 5500 metros de altura en la cordillera del Himalaya. Aunque hay copépodos de vida libre, en el plancton o en la meiofauna asociada a los fondos marinos, casi la mitad de las especies descritas viven simbiontes con otros organismos.

Si se trata de formas comensales, las adaptaciones morfológicas pueden ceñirse al desarrollo de garfios para agarrarse a su hospedador. Las modificaciones producidas para adaptarse a una vida parasitaria alcanzan tal refinamiento que quizá se nos escape que nos hallamos ante un crustáceo genuino. En las endoparásitas, la segmentación o los apéndices, que pierden su función en estado adulto, se reducen mucho o desaparecen por completo; aparecen en su lugar lóbulos y proyecciones cuya utilidad no siempre resulta explicable desde un punto de vista evolutivo. Los órganos internos se reducen a la mínima expresión, mientras que se privilegia el sistema reproductor. En los casos más extremos pueden carecer de boca: su típica cutícula de artrópodo se transforma en una serie de proyecciones microscópicas que engloban las células de su hospedador, adquiriendo un modo de alimentación transepitelial. Los machos suelen unirse de por vida al cuerpo de las hembras, constituidos en ecto o endoparásitos de éstas. El dimorfismo sexual, más allá de la anatomía, puede alcanzar una diferencia entre macho y hembra adultos cercana a la razón 1:300.

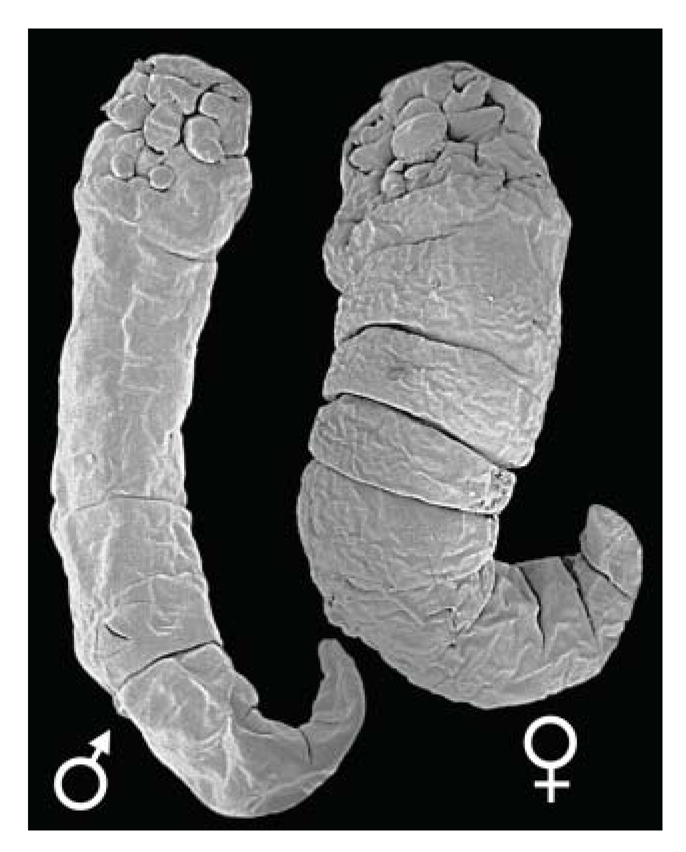


1. El opistobranquio Janolus cristatus *con su copépodo comensal* Doridicola agilis *en el dorso del animal.* D. agilis *nada alrededor de su hospedador, agarrándose al mismo por sus antenas*

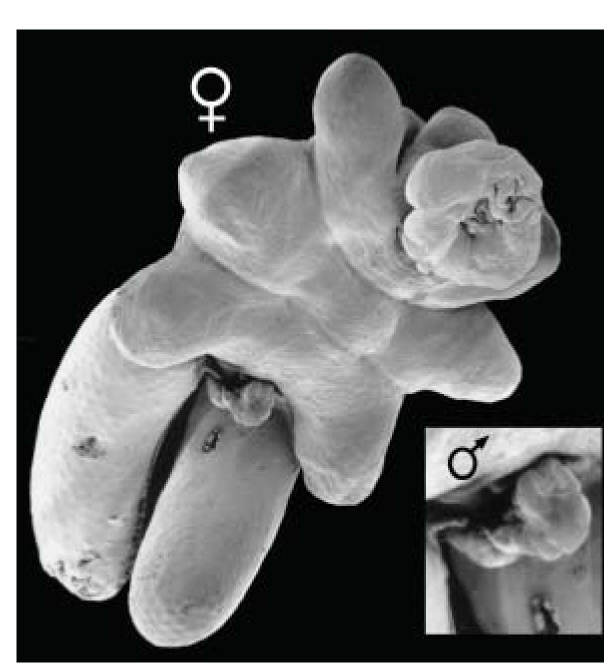
2. Doridicola agilis *sobre uno de los ceratas del* Janolus cristatus*. En sus antenas* (flecha) *posee garfios que le ayudan a fijarse transitoriamente a su hospedador*



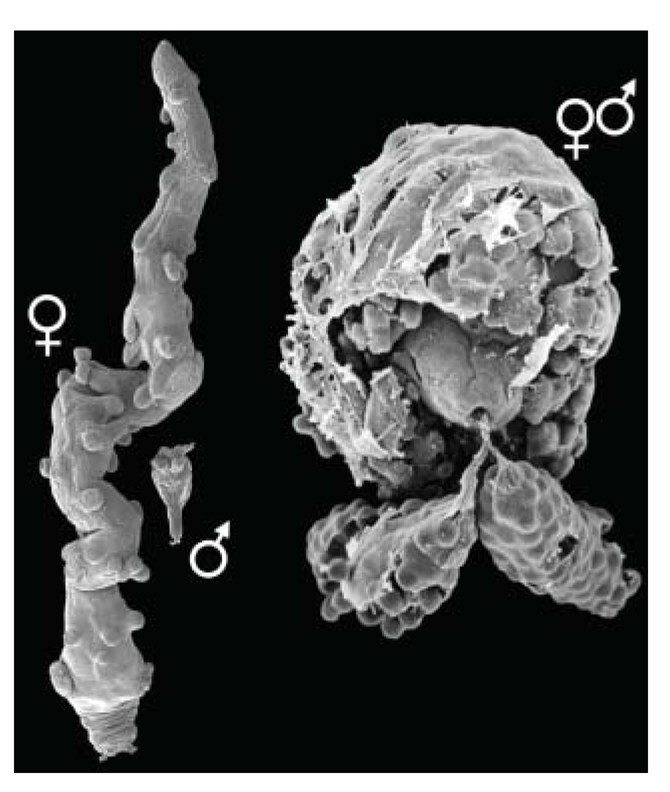
3. Imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) que muestra un copépodo sifonostomatoide de 0,7 mm de largo. Presenta un cono bucal en forma de estilete que introduce a través de la superficie del hospedador, absorbe algunos líquidos internos y se va nadando a "punzar" en otro sitio, son ectoparásitos



4. Imagen de SEM que muestra una pareja de copépodos endoparásitos Mesoglicola delagei. *Esta especie, de segmentación casi oculta, ha perdido la mayoría de los apéndices; vive dentro de una anémona de mar formando una agalla. Macho y hembra son de similares dimensiones, unos 1,5 mm*



5. Copépodo ectoparásito que vive en las branquias de un pez de gran profundidad, mide unos 3 mm de longitud. En esta especie el macho mide unos 0,4 mm de longitud (véase la foto ampliada). *Vive permanentemente unido a la hembra. Los apéndices bucales están muy reducidos*



6. Ninguna de estas dos especies posee apéndices, segmentación, ni siquiera boca. Endoparásitos de ascidias, se alimentan absorbiendo nutrientes a través de la superficie corporal. A la izquierda, Tarificola bulbosus, *hembra alargada de unos 3 mm, y macho diminuto. A la derecha* Gonophysema gulmarensis, *hembra con dos masas de huevos; el macho vive en una cavidad en el interior de la hembra*



UNA BOBINA recorrida por corrientes eléctricas variables en el tiempo genera breves impulsos magnéticos que activan células cerebrales. La estimulación magnética transcraneal está sujeta a evaluación en la facultad de medicina y cirugía de la Universidad de Columbia.

Estimulación cerebral

La activación de los circuitos cerebrales mediante impulsos de campo magnético puede suavizar las depresiones, avivar las facultades cognoscitivas e incluso combatir la fatiga

Mark S. George

JAMES SALZANO/IMAGEN DE TRILOBYTE

En la estimulación magnética transcraneal (EMT), unas bobinas de hilo conductor montadas sobre el cráneo envían impulsos magnéticos intensos pero muy cortos a zonas específicas del cerebro. Se inducen así, sin dolores ni riesgos, débiles corrientes eléctricas en los circuitos neuronales.

La Agencia de Proyectos de Investigación Avanzados para la Defensa (DARPA) de EE.UU. financia varios estudios que analizan cómo podría ese procedimiento magnético mejorar el rendimiento de un personal militar agotado tras prolongadas operaciones de campaña. El interés por la EMT se comparte en otros ámbitos, ya que ofrece uno de los métodos técnicos (que no sean farmacéuticos) más prometedores para activar y desactivar, entiéndase al pie de la letra, partes específicas del cerebro humano.

Ciertos experimentos inducen "lesiones" cerebrales transitorias en pacientes sanos a fin de conocer mecanismos neuronales básicos, como los del lenguaje y la percepción espacial. Inhiben una función cerebral básica con un tren de impulsos magnéticos y comparan luego las condiciones antes y después de tal maniobra. Otros tratan de determinar si es posible apaciguar mediante campos magnéticos las zonas hiperactivas del cerebro que crean ataques epilépticos. O intentan alterar con la EMT el funcionamiento de las redes neuronales especializadas con el fin de intensificar la capacidad de memoria y de aprendizaje. Muchos buscan la manera de utilizar esta técnica como

alternativa a la terapia electroconvulsiva (siglas en inglés, TEC), que origina ataques para suavizar la depresión. Sean cuales fueren sus objetivos, la estimulación magnética transcraneal podría constituir un instrumento para comprender el funcionamiento del cerebro, corregir sus disfunciones e incluso aumentar sus capacidades.

La electricidad en el cerebro

La EMT aprovecha que el cerebro sea en esencia un órgano que transmite señales eléctricas de unas neuronas a otras. Cuando se activa una bobina EMT en la proximidad del cuero cabelludo, se propaga libremente, a través de la piel y el hueso, un campo magnético intensísimo y de rápida variación. Aunque la intensidad de cada impulso casi alcanza los 1,5 tesla —decenas de miles de veces mayor que el campo magnético terrestre—, su duración no sobrepasa el milisegundo. Se produce un sonido de tableteo al pasar la corriente por una bobina con aislante.

El campo magnético encuentra en el cerebro neuronas en reposo e induce en ellas la circulación de pequeñas corrientes. La energía eléctrica de la bobina de hilo de cobre (por lo habitual encerrada en un tubo en forma de raqueta) se convierte en energía magnética, que vuelve a transformarse en corriente eléctrica en las neuronas del cerebro.

A diferencia de las técnicas puramente eléctricas, la TEC entre otras, que implican la adhesión de electrodos al cuero cabelludo o incluso al tejido cerebral o nervioso, la EMT crea un campo magnético que penetra en el cerebro sin ninguna interferencia ni contacto directo. Viene a ser una estimulación eléctrica sin electrodos. Aunque el magnetismo interactúa con el tejido biológico en algún grado, puede afirmarse que la mayoría de los efectos de esta técnica proceden, no de los campos magnéticos directamente, sino de las corrientes eléctricas que producen en las neuronas.

Excitación magnética

La idea de utilizar campos magnéticos para alterar las funciones neuronales se remonta por lo menos a los principios del siglo pasado. Los psiquiatras Adrian Pollacsek y Berthold Beer, que trabajaban en la Viena de Sigmund Freud, patentaron un dispositivo electromagnético para el tratamiento de la depresión y la neurosis que se parecía sorprendentemente a un moderno aparato de EMT.

La versión actual de la EMT surgió en 1985, cuando Anthony Barker y sus colaboradores, de la Universidad de Sheffield, crearon un dispositivo electromagnético focalizado, con potencia suficiente para inducir corrientes en la médula espinal. Pronto comprendieron que su equipo también podría estimular el cerebro de un modo directo y limpio ("no invasivo"). Se abría así un campo de investigación: la estimulación magnética transcraneal.

Por desgracia, los dispositivos EMT sólo pueden excitar la corteza superficial del cerebro, ya que la intensidad del campo magnético decrece deprisa al alejarse de la bobina (dos a tres centímetros de alcance máximo). Un campo magnético capaz de penetrar y activar sin riesgo las estructuras centrales del cerebro sigue siendo la piedra filosofal de los investigadores, pues haría posible el tratamiento de patologías difíciles, como la enfermedad de Parkinson.

Cuando se envía un impulso magnético al córtex motor del cerebro de un paciente, se observa una sacudida en una mano, un brazo, una pierna o la cara, según el lugar en que se haya colocado la bobina. Si el impulso se dirige a la parte posterior del cerebro podrá aparecer un destello de luz en los ojos. No llegan más allá, sin embargo, los efectos de un impulso de EMT. ¿Qué ocurre si en vez de un impulso se envía una serie? La emisión de impulsos de campo magnético en sucesión rítmica —la EMT repetitiva o EMTr— induce comportamientos que no se observan cuando se administran impulsos sueltos. Se estudian ahora a fondo estos resultados.

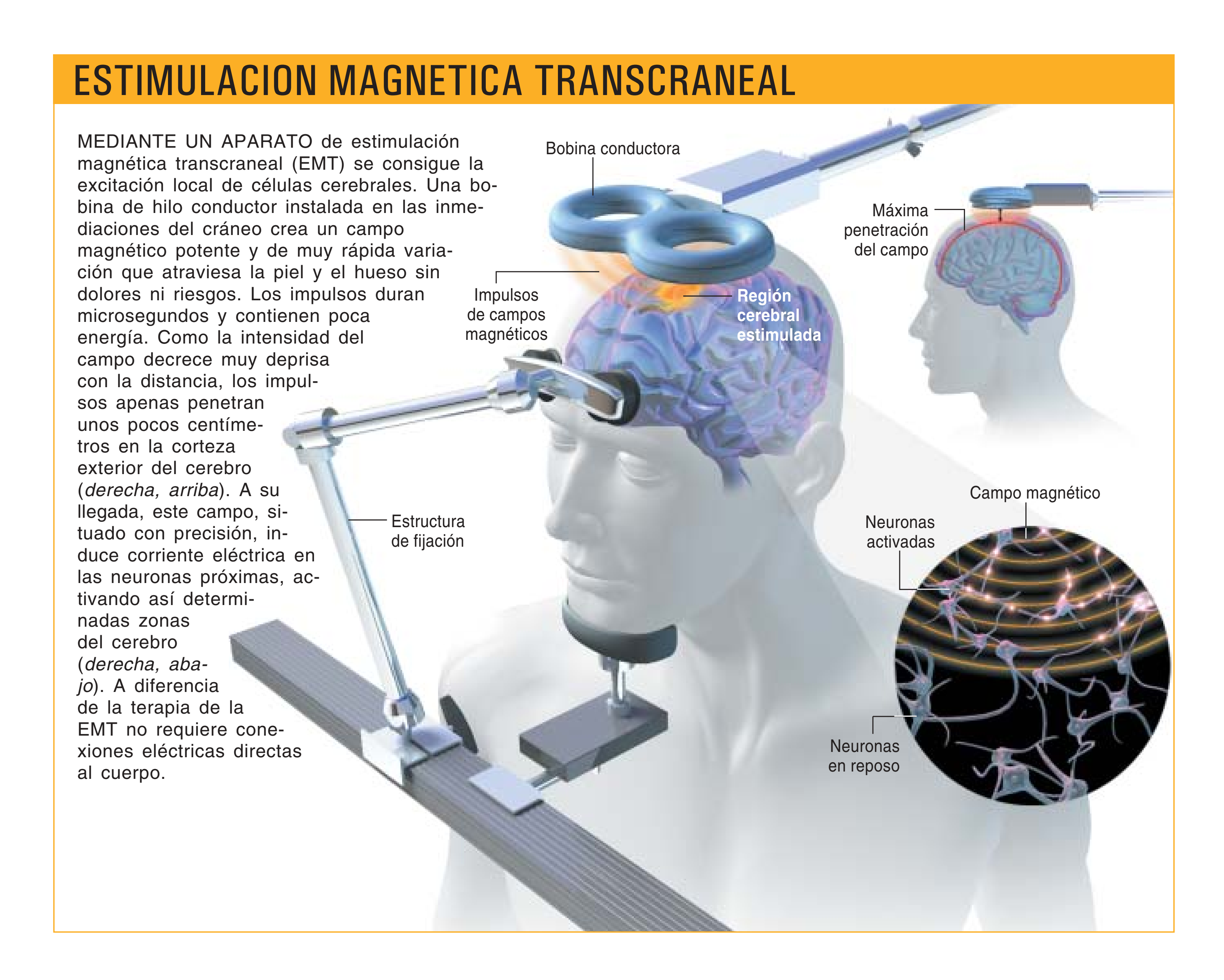
En el curso de la estimulación por EMTr, es posible que se bloquee o inhiba una función cerebral durante breves períodos. Por ejemplo, al aplicarse a la zona motriz de control del lenguaje el paciente puede quedarse transitoriamente mudo. Los científicos han empleado esta capacidad de "anulación funcional" para confirmar lo que sabíamos acerca de las zonas del cerebro que controlan las distintas partes del cuerpo,

El autor

MARK S. GEORGE es psiquiatra y neurólogo. Investigó y desarrolló nuevas técnicas de formación de imágenes y estimulación del cerebro en el Instituto de Neurología de Londres y los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.

Resumen/*Excitación electromagnética*

- En neurociencia se utilizan diversos estímulos electromagnéticos para activar directamente determinadas neuronas del cerebro. La técnica más conocida es la terapia electroconvulsiva (TEC), en la que los electrodos se implantan en el cuero cabelludo, pero su empleo no deja de presentar problemas.
- Desde hace 10 años se viene experimentando con impulsos de campo magnético que inducen actividad eléctrica en determinadas zonas del cerebro, sin dolor ni riesgo. La capacidad de la estimulación magnética transcraneal (EMT) de dirigirse a regiones específicas del cerebro es esencial para numerosas aplicaciones inéditas.
- La EMT ofrece posibles tratamientos para la depresión y otros trastornos neurofisiológicos. Asimismo, puede proporcionar un método distinto del farmacéutico para la recuperación de personas muy fatigadas o para enseñarles nuevas habilidades.



ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL

MEDIANTE UN APARATO de estimulación magnética transcraneal (EMT) se consigue la excitación local de células cerebrales. Una bobina de hilo conductor instalada en las inmediaciones del cráneo crea un campo magnético potente y de muy rápida variación que atraviesa la piel y el hueso sin dolores ni riesgos. Los impulsos duran microsegundos y contienen poca energía. Como la intensidad del campo decrece muy deprisa con la distancia, los impulsos apenas penetran unos pocos centímetros en la corteza exterior del cerebro (*derecha, arriba*). A su llegada, este campo, situado con precisión, induce corriente eléctrica en las neuronas próximas, activando así determinadas zonas del cerebro (*derecha, abajo*). A diferencia de la terapia de la EMT no requiere conexiones eléctricas directas al cuerpo.

BRYAN CHRISTIE DESIGN

conocimiento obtenido tras decenios de años estudiando a pacientes víctimas de accidentes cerebrovasculares.

Aprender sobre el terreno

Cuando se provoca una repetida descarga de neuronas individuales, éstas pueden configurarse por sí mismas en circuitos funcionales. Se ha descubierto que la estimulación de una neurona por una señal eléctrica de baja frecuencia es capaz de producir una "depresión a largo plazo" (DLP), que disminuye la eficacia de los enlaces intercelulares. La excitación con altas frecuencias puede causar al cabo del tiempo el efecto contrario, la potenciación a largo plazo (PLP). Se cree que estos fenómenos celulares intervienen en el aprendizaje, la memoria y los cambios cerebrales dinámicos asociados con las redes neuronales. Fascina a muchos la posibilidad de utilizar la estimulación magnética del cerebro para alterar los circuitos cerebrales de manera similar a la DLP o PLP. Aunque no se ha zanjado aún el debate que rodea a esta propuesta, diversos estudios han demostrado que la inhibición o la excitación de la red de neuronas persiste unas pocas horas después de aplicar la EMTr. Estos resultados podrían tener enormes repercusiones: si se pudieran emplear técnicas que emulasen la EMTr para modificar las facultades de aprendizaje y de memoria mediante la reestructuración de los circuitos cerebrales, se abrirían unas posibilidades inmensas. En el caso de un accidente cerebrovascular, con la EMT se podría instruir a las partes indemnes del cerebro para que se hicieran cargo de las funciones antes desempeñadas por las zonas dañadas. O bien podría rebajarse el tono de los circuitos hiperactivos que gobiernan la epilepsia y disminuir así el número de ataques.

Los ensayos recientes realizados en nuestro laboratorio de la Universidad Médica de Carolina del Sur (UMCS) y en otros centros indican que la EMTr podría potenciar de manera temporal las facultades cognitivas, ya sea durante su aplicación o en breves períodos posteriores. Como ejemplo, los investigadores del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares han descubierto que la aplicación de la EMT a la corteza prefrontal puede ha-

cer que los pacientes encajen más deprisa rompecabezas geométricos.

La mayoría de quienes trabajan en esta área estimulan el cerebro de sus pacientes en la corteza prefrontal o la corteza parietal mientras realizan una tarea. Para evitar el posible sesgo de la prueba, los científicos utilizan además bobinas EMTr desactivadas ("fingidas"). Nuestro laboratorio cuenta con fondos de DARPA para estudiar si la EMTr no podría reforzar con carácter transitorio a una persona privada de sueño de manera que mejore a corto plazo su rendimiento. Los primeros resultados son esperanzadores. Otro grupo subvencionado por DARPA investiga en la Universidad de Columbia, bajo la dirección de Yaakov Stern y Sarah H. Lisanby, la reeducación de un individuo por medio de la EMTr, a fin de que ejecute alguna tarea determinada de otra manera. La actividad neuronal se transferiría a otra red celular, quizá más resistente al estrés o a la falta de sueño.

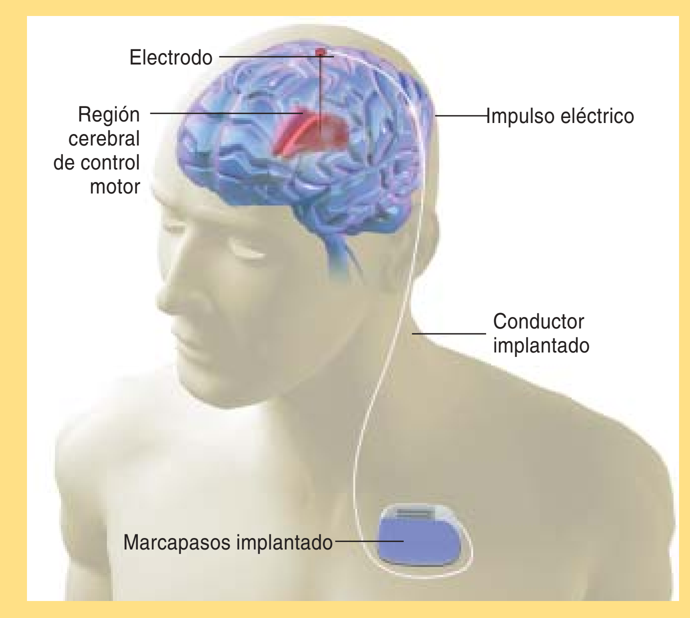
Se ha informado de que en Australia se pretende utilizar la EMT para que afloren en sujetos sanos habilidades especiales (el dominio, sin previo aprendizaje, de tareas difíciles). Se conseguiría incapacitando transitoriamente un hemisferio cerebral. Todavía no se

DESCARGAS EN EL CEREBRO

AUNQUE EL USO MODERNO de la estimulación magnética transcraneal no empezó hasta los años ochenta del siglo pasado, la excitación eléctrica se practicaba ya en siglo XIX. Hacia 1880, David Ferrier y otros demostraron que la estimulación directa del cerebro por medios eléctricos podía modificar la conducta y que la activación de zonas específicas guardaba relación con ciertos cambios del comportamiento. Durante los cien últimos años, los neurocirujanos han aplicado estímulos eléctricos al cerebro en el transcurso de sus intervenciones y han registrado los efectos resultantes.

Tiempo ha que se conoce el efecto terapéutico de la estimulación eléctrica. En la terapia electroconvulsiva (TEC), el médico aplica electrodos directamente al cuero cabelludo de un paciente anestesiado con el fin de provocarle una convulsión generalizada. Por razones todavía poco claras, las sesiones de TEC repetidas durante varias semanas constituyen un tratamiento eficaz de la depresión, las manías y la catatonia. Sin embargo, comportan cierta pérdida de memoria y requieren repetidas anestesias generales. Por actuar la caja craneana como una gran resistencia que dispersa la corriente eléctrica continua, la TEC no puede dirigirse a puntos específicos del cerebro.

1. El temblor persistente (*disquinesia*) causado por la enfermedad de Parkinson puede aliviarse mediante la estimulación profunda del cerebro, inducida por electrodos implantados.



BRYAN CHRISTIE DESIGN

Ultimamente se han explorado otros métodos de estimulación eléctrica del cerebro, con técnicas que tienden a ser más focalizadas, menos invasivas, o ambas cosas a la vez, que las anteriores. Tales procedimientos se están utilizando, junto con las avanzadas técnicas de formación de imágenes del cerebro desarrolladas en los últimos veinte años, para completar nuestros recientes conocimientos acerca del funcionamiento cerebral.

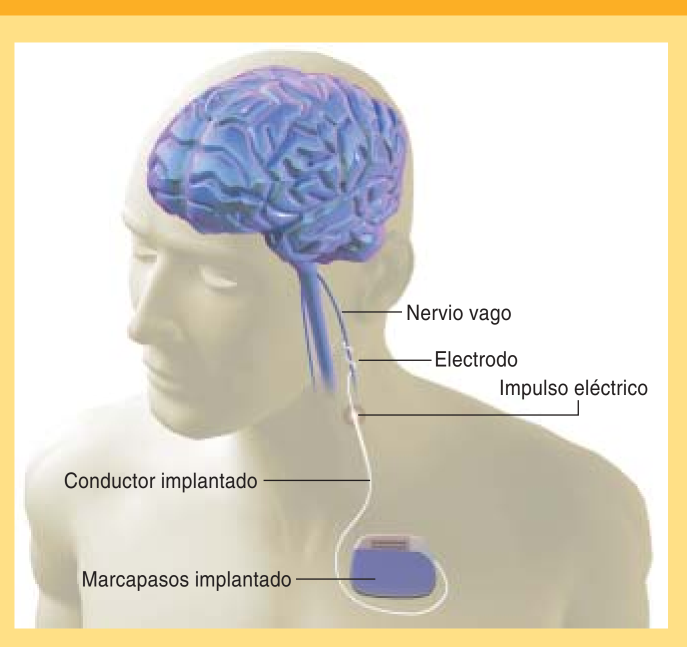
Se han aprobado dos técnicas de estimulación eléctrica directa del cerebro para uso terapéutico. En la primera de ellas, la estimulación profunda del cerebro (EPC), el neurocirujano introduce un diminuto electrodo en el cerebro a través de un pequeño orificio abierto en el cráneo; se guían por imágenes tridimensionales (*izquierda*). A continuación, conecta el electrodo a un marcapasos (generador de señales) implantado en el tórax, que envía impulsos eléctricos de alta frecuencia directamente al tejido cerebral. La EPC está aprobada por la FDA de EE.UU. para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, normalmente en pacientes que ya no responden a la medicación.

Dentro de los circuitos de control motor del cerebro, hay varias zonas (el *globus pallidus* interno, el tálamo y el núcleo subtalámico) cuya función es inhibitoria y que, por tanto, actúan como frenos del movimiento. En neurocirugía se colocan electrodos EPC en esas zonas y se las estimula a elevadas frecuencias para detener el temblor (disquinesia) que caracteriza el Parkinson. También se explora esta técnica como posible remedio de la depresión. Pero hay muy poca información sobre lo que ocurre al aplicar EPC a otras zonas del cerebro o al utilizar impulsos de baja frecuencia.

En teoría, los electrodos EPC pueden retirarse sin que quede ningún daño. El procedimiento representa, pues, un adelanto sobre la tradicional cirugía cerebral de extirpación, en la que se pierde definitivamente tejido neuronal. En casos muy raros, sin embargo, la EPC puede provocar infecciones, convulsiones e incluso la muerte, por lo que su uso queda limitado a los pacientes que han dejado de responder a otras terapias.

La segunda técnica de estimulación eléctrica directa que actualmente se utiliza es la estimulación del nervio vago (ENV). El vago es un importante nervio craneal que conecta el cerebro con las vísceras del cuerpo. Tras ochenta años de investigación, se ha demostrado que la estimulación del nervio vago en el tórax o en el cuello es capaz de alterar el comportamiento de zonas del cerebro que intervienen en el control de funciones corporales. En los años ochenta, Jake Zabara, de la Universidad de Temple, descubrió que la excita-

ha publicado en las revistas especializadas este trabajo. pero no parece que los resultados de que se ha informado sean verosímiles. Tras haber sometido a sesiones de EMT a miles de individuos, todavía no se ha observado la aparición provocada de tales habilidades. Aunque algunas veces un talento artístico ya existente se avive cuando empieza a sufrir de demencia, no se ha visto nada parecido tras estímulos similares a los efectos de la EMT, como la discapacidad cerebral focal causada por un trauma, un derrame cerebral o la cirugía, o por la inyección de anestésicos en zonas del cerebro.



2. La excitación eléctrica directa del nervio vago en el cuello puede suprimir la aparición de ataques convulsivos cerebrales.

ción del nervio vago podría abortar un ataque convulsivo sufrido por un perro. Este hallazgo condujo a ensayos clínicos que finalmente consiguieron que la FDA aprobase la ENV para suprimir los ataques.

La operación típica consiste en enrollar el electrodo de ENV en torno del nervio vago izquierdo a la altura del cuello y conectarlo a un marcapasos previamente implantado en la caja torácica del paciente (*arriba*). Se puede programar el aparato ENV para que produzca estímulos eléctricos con arreglo a diversos patrones de intermitencia.

Actualmente se investiga si la ENV tiene algún valor terapéutico para otras afecciones, como la depresión y la ansiedad. Igual que en los demás métodos de estimulación, ignoramos si al modificar el mecanismo de liberación de las señales ENV los efectos ejercidos en el cerebro serán diferentes. Nuestro grupo de la Universidad Médica de Carolina del Sur ha experimentado la ENV dentro de un escáner de resonancia magnética funcional con el fin de averiguar si la alteración de los parámetros produce resultados distintos. Si esto se confirmara, podríamos modular las zonas del cerebro variando el patrón de los impulsos ENV en el cuello. No se necesitaría cirugía cerebral.

Origen y fin de la excitación

Unas aplicaciones de tanto interés potencial no dejan de plantear cuestiones difíciles. Se desearía saber con certeza a qué neuronas afecta la EMTr y el pormenor de los sucesos neurológicos que siguen a la estimulación. Además de evaluar los regímenes de frecuencias, intensidades y dosis de radiación electromagnética susceptibles de producir los diferentes comportamientos, se ha de decidir (para cada individuo) el lugar exacto donde se ha de situar la bobina de la EMTr y si debe activarse cuando alguien acomete una tarea. Se necesita también conocer mejor lo que hace la EMTr, lo mismo en el plano celular —efectos en los neurotransmisores, expresión génica, cambios sinápticos— que en los circuitos.

Se complican aún más las cosas con las diferencias existentes entre las conexiones cerebrales de cada persona; la ubicación cerebral de los comportamientos varía con ellas. La EMT puede producir un gran efecto en alguien cuya zona motora esté próxima a la caja craneana, pero apenas afectará, si es que afecta, al movimiento en otro sujeto cuya zona motora se halle más profunda.

Para comprender mejor los efectos de la EMTr sobre los circuitos cerebrales, Daryl E. Bohning y otros miembros de nuestro grupo de la UMCS elaboraron una prueba de EMTr en combinación con un escáner para la formación de imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf). Muchos expertos creían que era imposible generar los intensos campos magnéticos de la EMT en un aparato de IRMf, o al menos imprudente. Pero la aplicación de la EMTr dentro del escáner mientras el paciente realiza una tarea permite conocer exactamente dónde se produce la estimulación y formar imágenes de las alteraciones causadas por el estímulo en el circuito neuronal. Hemos demostrado así que los cambios cerebrales inducidos por la EMT que provocan que el pulgar se mueva se parecen mucho a los producidos cuando alguien mueve el pulgar por iniciativa propia. Dos grupos de investigación alemanes han realizado con éxito estudios de EMTr combinado con un escáner de IRMf.

Terapia magnética

En teoría, la estimulación magnética transversal podría ser una terapia apta para cualquier trastorno cerebral que implicara el comportamiento anómalo de un circuito neuronal. Por eso se ha intentado aplicarla al tratamiento de trastornos obsesivos o compulsivos, la esquizofrenia, la enfermedad de Parkinson, la distonía (contracciones musculares involuntarias), el dolor crónico y la epilepsia. En casi todos los casos sólo se dispone de unos pocos estudios, que no dan resultados decisivos o son contradictorios, por lo que todavía no puede afirmarse la eficacia terapéutica de la EMT para esas afecciones.

La mayoría de los análisis se han centrado en el alivio de la depresión. A mediados de la década de 1990,

fui (junto con varios grupos europeos) uno de los primeros en investigar la aplicación de sesiones diarias de EMTr como tratamiento de la depresión. Pensábamos que quizá podríamos lograr con EMT los mismos efectos antidepresivos que la terapia de electroconvulsión, pero evitando las convulsiones. Mis estudios en el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos se centraron en la estimulación de la corteza prefrontal, porque esa zona aparece anormal en muchas imágenes internas de pacientes deprimidos y porque gobierna regiones límbicas más profundas, que intervienen en la regulación de estados de ánimo y emociones. Los estudios a doble ciego realizados no tardaron en indicar un efecto antidepresivo, pequeño pero apreciable. Unos pocos pacientes del Instituto que no habían respondido a ningún otro tratamiento salieron de la depresión y regresaron a casa.

Desde entonces, se han publicado más de veinte pruebas aleatorias y controladas de la EMTr prefrontal como tratamiento de la depresión. La mayoría de estos estudios revelan efectos antidepresivos mayores que los obtenidos con la aplicación de electrodos fingidos, conclusión luego confirmada al combinar los resultados de diferentes estudios. Si bien el consenso actual sostiene que la EMTr ofrece un efecto antidepresivo estadísticamente apreciable, se discute si bastan estos resultados para garantizar la utilidad clínica de la terapia.

Dado que hasta el momento ninguna iniciativa empresarial promueve la EMT como tratamiento de la depresión y que la mayoría de los estudios han sido de amplitud más bien pequeña (con variaciones considerables en los métodos de EMTr y en la selección de pacientes), la Administración de Alimentación y Fármacos (FDA) de EE.UU. todavía considera en fase experimental el uso de la EMTr para combatir la depresión. En Canadá, sin embargo, se ha aprobado ya su utilización. Se está preparando ahora una prueba a gran escala, encaminada a conseguir la aceptación de esta terapia por parte de la FDA. Aun cuando llegara a aprobarse el método, quedaría mucho por investigar para perfeccionarlo.

Debe advertirse que la EMTr puede producir ataques o convulsiones epilépticas en sujetos sanos, dependiendo de la intensidad, frecuencia, duración e intervalos de los estímulos magnéticos. Desde que se aplica, la EMT ha originado ocho ataques imprevistos, pero tras la publicación, hace varios años, de unas directrices de seguridad no han vuelto a darse nuevos casos de ataques. Se investigan las posibles consecuencias positivas de esa capacidad de causar ataques. Así, Harold A. Sackheim y Sarah H. Lisanby, de la Universidad de Columbia, han demostrado que una versión potenciada de la EMT, a la que denominan “terapia magnética convulsiva” (TMC), puede ejercer efectos beneficiosos en pacientes deprimidos (una vez anestesiados). Esta terapia, a diferencia de la TEC, se puede dirigir al sitio concreto donde se genera la convulsión. Ese mejor control debería evitar que la convulsión se extienda a las zonas del cerebro responsables de la pérdida de memoria, como sucede con la TEC. Los primeros datos obtenidos indican que la terapia magnética afecta menos a la cognición que las técnicas electroconvulsivas tradicio-

ESTIMULACION MAGNETICA PROFUNDA DEL CEREBRO

EN LA ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL los campos penetran sólo unos pocos centímetros en la superficie de la corteza cerebral. Aunque la EMT prometa aplicaciones interesantes, podría encontrar un uso mucho más amplio cuando se alcanzaran las estructuras centrales del cerebro.

Si en la EMT se utilizaran campos magnéticos de alta intensidad, penetraría a fondo en el cerebro, pero tal vez a costa de convulsiones, daños de tejidos o malestares. Por eso, se ha perseguido afanosamente la creación de un campo magnético capaz de penetrar y activar sin riesgos las zonas centrales del cerebro, que haría posible el tratamiento de enfermedades difíciles como la de Parkinson. Aunque sea improbable, podría llegarse a excitar directamente el “centro del placer” del cerebro.

Un equipo interdisciplinar del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU. ha inventado una nueva configuración de la bobina EMT que habría de generar una intensidad de campo magnético suficiente para estimular las neuronas alojadas en la profundidad de la masa cerebral sin plantear riesgo alguno. Componían dicho equipo Abraham Zangen, Roy A. Wise, Mark Hallett, Pedro C. Miranda y Yiftach Roth.

Según Zangen, adscrito hoy al Instituto Weizmann de Ciencias, en Israel, el prototipo está diseñado para maximizar el campo eléctrico en las profundidades del cerebro sumando campos diferentes, proyectados hacia el interior de la caja craneana desde diversos puntos de su periferia. Este dispositivo reduce también al mínimo la acumulación de carga eléctrica en la superficie del cerebro, que daría origen a un campo electrostático capaz de reducir la magnitud del campo eléctrico inducido, tanto en la superficie como en el interior. La base de este nuevo estimulador presenta una configuración singular, adaptable, con unas bobinas de hilo conductor que contienen varias tiras conductoras colocadas tangencialmente a la superficie del cuero cabelludo. Cada conjunto de tiras va conectado en serie; las corrientes circulan en la misma dirección. Por lo tanto, cada conjunto genera un campo, que penetra en el cerebro en una determinada orientación a partir de cada posición sobre el cuero cabelludo.

MELISSA SZALKOWSKI

TECNICAS ELECTROMAGNETICAS DE ESTIMULACION CEREBRAL

La electricidad y el magnetismo se emplean en neurología para el tratamiento de trastornos cerebrales. Cada método alcanza su objetivo con diferentes grados de precisión.

	USO DEL TRATAMIENTO	LIBERACION DE IMPULSOS	CAPACIDAD DE FOCALIZAR	VENTAJAS	INCONVENIENTES
Terapia electroconvulsiva (TEC)	Depresión, manías, catatonia	Electrodos en la piel	Regular	Eficaz en la depresión; los nuevos sistemas reducen los efectos secundarios	No se puede dirigir; puede provocar efectos secundarios en la memoria; requiere anestesia general repetida
Estimulación eléctrica transcutánea del nervio	Dolor, estados espásticos	Electrodos en la piel (adheridos a nervios periféricos)	Buena	No requiere cirugía	Limitado acceso al cerebro
Estimulación del nervio vago	Autorizado para epilepsia; en pruebas por la FDA para la depresión y la ansiedad	Electrodos (adheridos al nervio vago)	Regular	No requiere cirugía cerebral	Efectos medianos (hasta hoy); se ignora cómo ajustar los impulsos para alterar funciones cerebrales
Estimulación profunda del cerebro (EPC)	Aprobado para el Parkinson; bajo examen para el dolor y los trastornos obsesivos-compulsivos	Electrodos (embutidos en zonas del cerebro)	Excelente	Focalización discreta; efectos acusados	Posibles efectos secundarios si la posición no es correcta; cirugía cerebral invasiva
Estimulación transcraneal por corriente continua	En investigación para la enfermedad de Parkinson	Campo eléctrico	No focalizado	No invasivo	Irritación del cuero cabelludo; no se puede dirigirla
Estimulación magnética transcraneal (EMT)	En investigación para la depresión; pruebas por la FDA en curso	Campo magnético	Excelente	No invasivo y seguro; capaz de muchas aplicaciones	Se limita a la estimulación cerebral superficial; se ignora su efecto en la función neuronal
Terapia magnética de convulsión	En investigación para la depresión	Campo magnético	Regular	Puede ofrecer mayor directividad y evitar los efectos secundarios de la TEC	Sin datos todavía sobre la eficacia; requiere anestesia general repetida

nales. Es preciso seguir trabajando para determinar la utilidad real de la EMT y la clase de trastornos susceptibles de mejora con esta terapia.

También evolucionan las técnicas en sí de la EMT. Nuestro grupo de la UMCS ha desarrollado una máquina de EMT portátil, innovación que algún día podría convertirse en unos cascos de aviador que disiparan la fatiga. Avanza el desarrollo de nuevos diseños y prototipos de bobinas que estimulen a mayor profundidad el cerebro, que focalicen con más precisión o que funcionen coordinados con otras bobinas. La mayoría de nuestras acciones y pensamientos no proceden de la actividad de una sola zona del cerebro, sino de la excitación coordinada de muchas zonas. Si fuera posible situar varias bobinas de EMT sobre diversas zonas esenciales y activarlas con arreglo a un programa coordinado, podrían abrírsele a la EMT nuevas perspectivas, como terapia e instrumento neurológico.

Al cabo de más de diez años de ensayos, la FDA todavía no aprueba el uso de la EMT para mitigar ningún trastorno. Pese a ello, el interés se mantiene entre los investigadores, que siguen creyendo en la intuición que nos dice que con los campos magnéticos se pueden activar y desactivar sin riesgos zonas específicas del cerebro.

Bibliografía complementaria

DAILY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (EMTr) IMPROVES MOOD IN DEPRESSION. M. S. George, E. M. Wassermann, W. Williams, A. Callahan, T. A. Ketter, P. Basser, M. Hallett y R. M. Post en *NeuroReport*, vol. 6, n.º 14, págs. 1853-1856; 2 de octubre; 1995.

ECHOPLANAR BOLD FIRM OF BRAIN ACTIVATION INDUCED BY CONCURRENT TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (EMT). D. E. Bohning, A. Shastri, Z. Nahas, J. P. Lorberbaum, S. W. Andersen, W. R. Dannels, E. U. Haxthausen, D. J. Vincent y M. S. George en *Investigative Radiology*, vol. 33, n.º 6, págs. 336-340; junio, 1998.

INTRODUCTION AND OVERVIEW OF EMT PHYSICS. Daryl E. Bohning en *Transcranial Magnetic Stimulation in Neuropsychiatry*. Preparada por Mark S. George y Robert H. Belmaker. American Psychiatric Press, 2000.

EMT IN NEUROPSYCHIATRY. M. S. George y R. H. Belmaker. American Psychiatric Press, 2000.

ENHANCING ANALOGIC REASONING WITH EMTr OVER THE LEFT PREFRONTAL CORTEX. B. Boroojerdi, M. Phipps, L. Kopylev, C. M. Wharton, L. G. Cohen y J. Grafman en *Neurology*, vol. 56, n.º 4, págs. 526-528; 27 de febrero, 2001.

Técnicas de observación cerebral

Equipos de escáner cerebral podrían dentro de poco discernir pensamientos rudimentarios y discriminar entre hechos y ficciones

Philip Ross

El polígrafo, el vetusto "detector de mentiras", no mide pensamientos, sino tan sólo ciertas consecuencias fisiológicas indirectas de los pensamientos (la presión arterial, el ritmo respiratorio, entre otras) que pudieran indicar que el sujeto está mintiendo. El resultado son tanto los falsos positivos (respuestas veraces juzgadas falaces) como los falsos negativos (mentiras aceptadas por verdades). Hace mucho que los tribunales de justicia consideran que los datos de los polígrafos deben rechazarse. En su proscripción por el Consejo Nacional de Investigación de los EE.UU., se le describía como "instrumento romo", sin valor apenas para desenmascarar a delincuentes, espías o terroristas.

La idea de examinar directamente la actividad cerebral para distinguir la verdad de la mentira se remonta unos 20 años, cuando J. Peter Rosenfeld, de la Universidad Noroccidental, observó una curiosa peculiaridad en el electroencefalograma (EEG), un registro que proporciona un mapa de las señales eléctricas del cerebro detectadas en la superficie del cráneo. Se sabía ya que la onda P300 la evocaban señales curiosas; por ejemplo, al oír el propio nombre citado dentro de una lista de otras palabras. Rosenfeld descubrió que también se daba al mentir. Este investigador se dedica en la actualidad a cartografiar la onda P300 por todo el cuero cabelludo, tratando de obtener suficiente resolución espacial para mejorar la sensibilidad del test.

En el año 2001, Daniel Langleben, de la Universidad de Pennsylvania, se valió de la técnica de formación de imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf) con el fin de escrutar los cerebros de personas sometidas a una

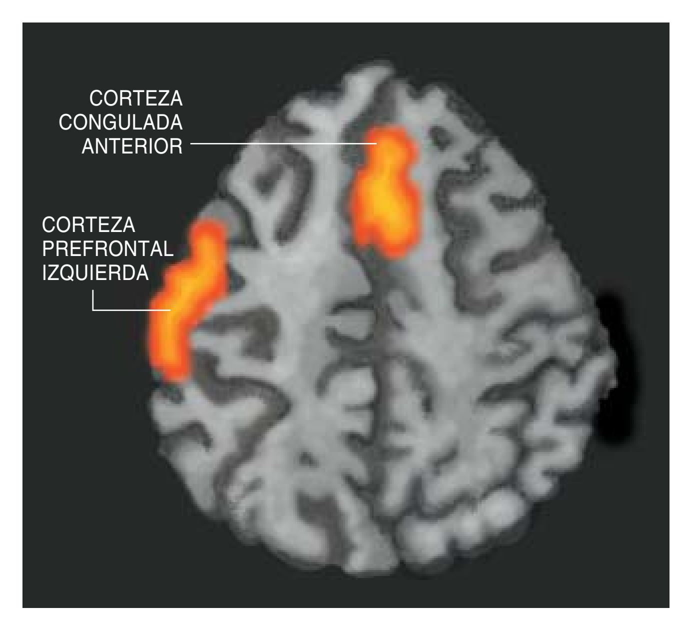


MELISSA SZALKOWSKI

serie de preguntas y respuestas. En determinadas condiciones, el sujeto había de contar una sarta de falsedades, como si estuviera mintiendo de verdad; en otras condiciones, el sujeto había de expresar una serie de afirmaciones verdaderas. Las dos imágenes cerebrales correspondientes a cada categoría fueron promediadas y cotejadas.

Resultó que todas las áreas que se activaron al decir la verdad quedaron excitadas también al mentir, si bien había cierto número de áreas que mostraron, al mentir, una especial actividad. De ello parece desprenderse que la posición espontánea, "por defecto", es la verdad; el engaño consistiría en alguna suerte de proceso efectuado sobre la verdad. En los ensayos de Langleben se activaban más otras áreas al mentir: la corteza cingulada anterior y parte de la corteza prefrontal izquierda; asociadas con supresión de respuesta, viene a suceder como si el cerebro decidiera asumir una de las dos respuestas en conflicto y tuviera, por consiguiente, que inhibir a la otra.

Según esta teoría de "carga cognitiva", si al actor Sean Connery se le pregunta su nombre durante la fil-



EN UNA TRADUCCION GRAFICA de un corte cerebral podemos ver que cuando un sujeto niega, mintiendo, que tiene en las manos el cinco de tréboles, hay dos áreas más activas que cuando dice la verdad.

mación de una película, no puede evitar pensar en "Sean Connery"; ahora bien, con un leve esfuerzo logra ahogar tal respuesta y pronunciar, en cambio, "Bond, James Bond". Hasta el momento, han publicado investigaciones similares otros dos grupos más de IRMf.

Ninguno de estos grupos ha afirmado todavía que posea gran capacidad para atrapar a un testigo mal dispuesto en una mentira concreta. En teoría, la técnica de formación de imágenes cerebrales es superior al detector de mentiras, por dos razones. La primera, porque tales imágenes no parecen tener relación con la ansiedad general, mientras que los polígrafos se basan casi exclusivamente en ella. De hecho, tales aparatos suelen utilizarse tanto para infundir temor como para detectarlo. La segunda razón estriba en la naturaleza de la técnica de formación de imágenes cerebrales, que se ocupa de fenómenos mucho más cercanos al pensamiento en el curso de los sucesos, que puedan serlo el pulso, la conductancia epidérmica, el ritmo respiratorio y demás.

La imaginería cerebral sigue procesos mucho más próximos al pensamiento que el pulso, la conductancia epidérmica o el ritmo respiratorio medidos por un polígrafo.

Pero la resonancia magnética funcional tampoco proporciona imágenes de las neuronas propiamente dichas, sino sólo del oxígeno del flujo sanguíneo cercano; con mayor precisión, se mide la fracción de sangre oxigenada con respecto a la desoxigenada. Los equipos pueden detectar actividad metabólica con buena resolución —unos cuatro milímetros de diámetro—, pero proceden con exasperante lentitud, pues la acción de seguimiento de la actividad que está produciendo requiere alrededor de un par de segundos. No son, desde luego, lo bastante ágiles para atrapar un pensamiento.

Para captar ese nivel de complejidad deberíase registrar una señal de sólo unos pocos milisegundos de duración, que proporcionase, por ejemplo, una instantánea de la concentración de iones de calcio en las neuronas. Mas para detectarla harían falta imanes varias veces más potentes que incluso la unidad de 4 tesla con que cuenta Langleben. No existen imanes de esos tipos lo bastante grandes para humanos; por razones de seguridad, parece, además, inverosímil que lleguen a aprobarse con tal propósito. "No habrá estudios en humanos con máquinas de 20 tesla", declara Marcus E. Raichle, de la Universidad de Washington; lo justifica así: "Pueden estimular el sistema vestibular y provocar mareos; pueden recalentar el cerebro y manipular así el objeto mismo que se desea estudiar".

Otra metodología para alcanzar buena resolución en el tiempo y en el espacio podría consistir en combinar los métodos encefalográfico y de resonancia magnética funcional. Se podrían medir ambos fenómenos al mismo tiempo, o tratar de poner en correlación un componente de la detección de mentiras por resonancia con un determinado rasgo encefalográfico. Si se lograse, podría terminar por desecharse los métodos de resonancia y utilizar la señal encefalográfica, con lo que ello supone en ahorro económico.

Aunque a los escáneres cerebrales de hoy pueda resultarles demasiado difícil poner en evidencia a un testigo malintencionado, es muy posible que estén capacitados para adivinar ciertos pensamientos sencillos de un comunicante bien dispuesto, lo que conduciría a una forma más general de lectura de la mente. Cuando el sujeto coopera en el ensayo la tarea resulta más sen-

LUCY READING (*izquierda*); JAMES SALZANO (*derecha*)

La IRMf puede determinar con un 80 o 90 por ciento de acierto cuál de 12 categorías simples está contemplando un sujeto.

cilla que cuando se busca la detección de mentiras. A monos provistos de electrodos implantados en áreas cerebrales encargadas del control motor se les ha enseñado, mediante técnicas de bio-retroalimentación, para que envíen impulsos nerviosos a través de un enlace de Internet, con el fin de manipular un brazo de robot [*véase* "Control cerebral de robots", por Miguel A. L. Nicolelis y John K. Chapin, en INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, diciembre de 2002]. Niels Birnbauer, de la Universidad de Tubinga, ha informado de cierto éxito al utilizar bio-retroalimentación en el entrenamiento de pacientes inmovilizados a causa de lesiones nerviosas, para que modifiquen sus ondas cerebrales con el fin de que deletreen frases en la pantalla de un ordenador.

Pero una auténtica lectura de la mente tendría que lograr mucho más. Debería captar una palabra o concepto exactamente cual se forma en el cerebro. Marcel A. Just, de la Universidad Carnegie Mellon, afirma haberlo logrado mediante IRMf; si bien limita los conceptos a un pequeño número y muy sencillos (herramientas de carpintería, por ejemplo, o tipos de viviendas). "Tenemos 12 categorías y somos capaces de determinar con un 80 o un 90 por ciento de acierto en cuál de los 12 temas están pensando", explica Just. Y obtiene resultados todavía mejores en discriminar entre cerebros que leen una frase clara y los que leen una oración ambigua, o los que imaginan un verbo en vez de un sustantivo.

Tom Mitchell, compañero de Just, ha ideado un método para clasificar las complejas imágenes cerebrales que producen los experimentos de ambos. Los analiza mediante redes neuronales, un tipo de programas de ordenador capaces de sintonizarse por sí mismos para mejorar su capacidad de distinguir configuraciones. Si es posible identificar palabras aisladas con cierta precisión, se tendrían que lograr, supone, mejores resultados con frases completas, por la sencilla razón de que la estructura de la frase reduce las posibilidades que la red neuronal debe considerar. Si sabemos que una oración consta de dos palabras, una de ellas tiene que ser un verbo y la otra, un sustantivo.

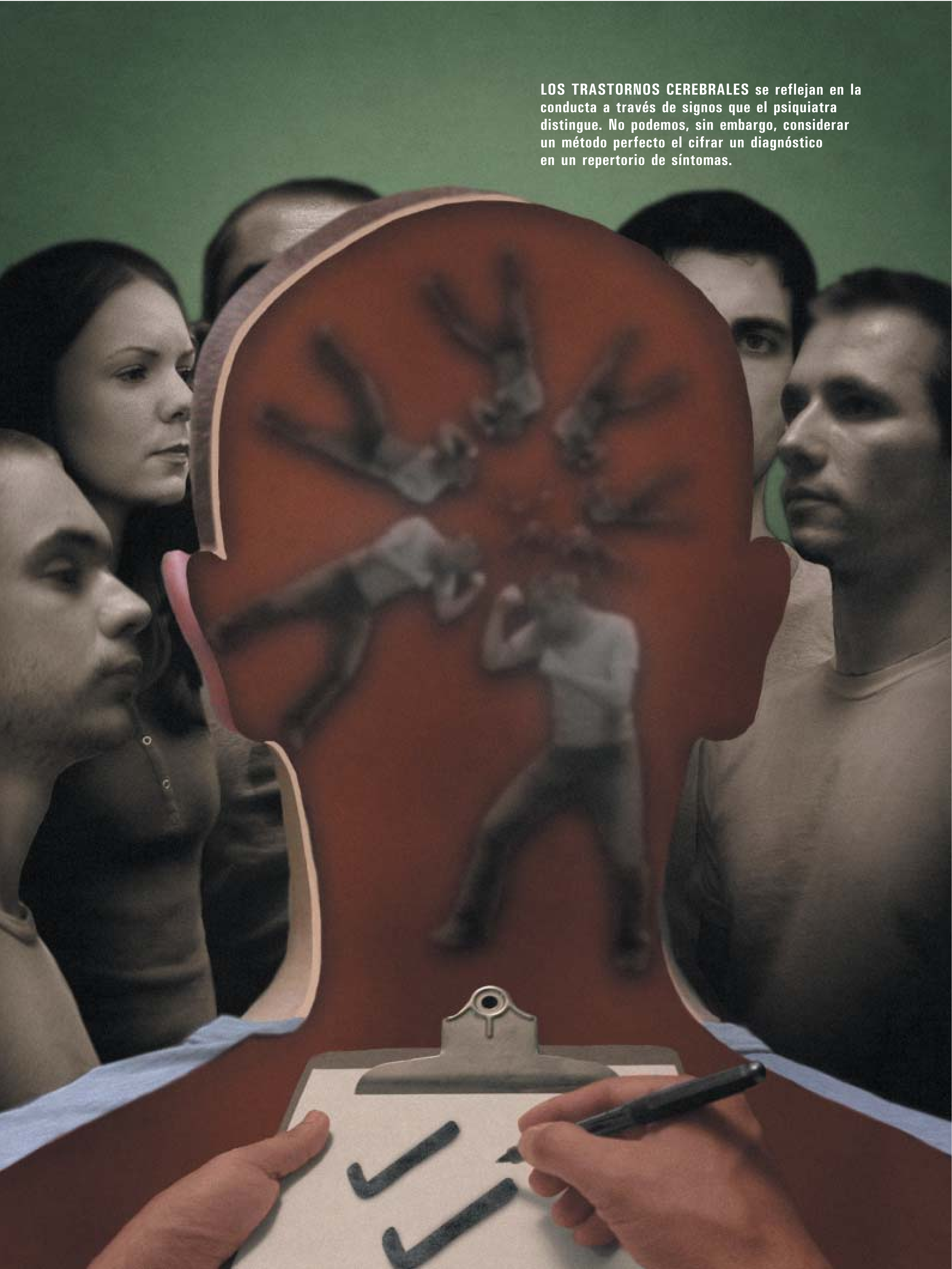
El objetivo sería hallar palabras que produzcan una actividad cerebral más nítida. Tales palabras podrían servir de bloques constructivos para una interfaz neuronal, de forma muy parecida a la que sirvió en los primeros programas de reconocimiento de voz, que contaban con protocolos de vocabulario reducido compuesto por palabras fáciles de discriminar. Si este sistema de reconocimiento de conceptos llegase a funcionar con una mínima fiabilidad, podría ser acoplado con programas de detección de mentiras por IRMf para producir un instrumento mucho más perfecto.

Bibliografía complementaria

EVENT-RELATED POTENTIALS IN THE DETECTION OF DECEPTION, MALINGERING, AND FALSE MEMORIES. J. Peter Rosenberg en *Handbook of Polygraph Testing*. Recopilación de Murray Kleiner. Academic Press, 2001.

BRAIN ACTIVITY DURING SIMULATED DECEPTION: AN EVENT-RELATED FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE STUDY. D. D. Langleben, L. Schroeder, J. A. Maldjian, R. C. Gur, S. McDonald, J. D. Ragland, C. P. O'Brien y A. R. Childress, en *Neuroimage*, vol. 15. n.º 3, páginas 727-732; marzo de 2002.

THE POLYGRAPH AND LIE DETECTION. Board on Behavioral, Cognitive, and Sensory Sciences and Education (BCSSE) y Committee on National Statistics (CNSTAT). National Academies Press, 2003.



LOS TRASTORNOS CEREBRALES se reflejan en la conducta a través de signos que el psiquiatra distingue. No podemos, sin embargo, considerar un método perfecto el cifrar un diagnóstico en un repertorio de síntomas.

Diagnóstico de las enfermedades mentales

El diagnóstico de las enfermedades psiquiátricas, a menudo difícil, podría encontrar en el test genético y en la técnica de formación de imágenes dos valiosas herramientas auxiliares

Steven E. Hyman

El diagnóstico acertado constituye la piedra angular de la asistencia médica. Para prescribir al paciente un tratamiento eficaz, el médico debe empezar por determinar qué mal le aflige. En casi todas las especialidades, el diagnóstico se funda en pruebas objetivas: las radiografías en traumatología, las biopsias en oncología. En cambio, cuando nos hallamos ante algunos trastornos psíquicos, graves y extendidos entre la población, el diagnóstico se sigue fundando en el relato de los síntomas expuesto por el paciente y en la observación atenta de su conducta. El cerebro humano es tan complejo que la investigación aún no ha logrado idear unas pruebas definitivas para la diagnosis de la esquizofrenia, el autismo, el trastorno bipolar o la depresión profunda, entre otras.

Al tener que guiarse por evaluaciones subjetivas, los psiquiatras han de afrontar el problema de la fiabilidad: cómo asegurarse de que dos médicos lleguen al mismo diagnóstico de un mismo paciente. Para salir al paso de esa preocupación, la Asociación Psiquiátrica Norteamericana publicó en 1980 la tercera edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (que suele citarse por las siglas "DSM-III"). A diferencia de las precedentes, esta edición del manual y los volúmenes subsiguientes describen qué síntomas deben presentarse (y por cuánto tiempo) para establecer el diagnóstico de un trastorno cerebral determinado. En su mayoría, esos criterios se basan en el historial del paciente y en la entrevista clínica. No pudiendo los médicos recurrir a pruebas objetivas, quizá no detecten algunos trastornos o confundan a veces los síntomas de una enfermedad con los de otra. Todavía dificulta más la tarea el hecho de que ciertas patologías, pensemos en la esquizofrenia, pudieran ser grupos de enfermedades que presentan síntomas parecidos pero requieren tratamientos diferentes.

Sin embargo, el avance reciente registrado en el campo de la genética, de la técnica de formación de imágenes del cerebro y de la neurología básica ha aportado cambios prometedores en los procedimientos diagnósticos de las enfermedades psiquiátricas. Mediante la correlación entre variaciones del ADN y riesgos de contraer la patología podría determinarse qué pequeñas diferencias en la secuencia genética de un paciente le hacen más vulnerable a la esquizofrenia, al autismo o a otras enfermedades. Por su lado, el progreso experimentado por las técnicas de formación de neuroimágenes —observación inocua de la actividad cerebral— podría terminar por permitirle al especialista

MELISSA SZALKOWSKI

acotar rasgos estructurales o pautas de actividad cerebral que caractericen a determinados trastornos. Una diagnosis más certera permitirá mejorar la atención médica: sabiendo con precisión cuál es la patología, podrá el doctor prescribir el tratamiento más adecuado. Un diagnóstico precoz habría de facultar al médico para retardar o detener el avance de una enfermedad.

Historia de la diagnosis

Debemos a Emil Kraepelin un empeño pionero, en el siglo XIX, por identificar las alteraciones psiquiátricas. Distinguió dos de las más graves: la esquizofrenia, a la que él llamaba *dementia praecox*, y la enfermedad maníaco-depresiva, o trastorno bipolar. Muchas de sus esmeradas observaciones se centraron en seguir el curso de la patología a lo largo de la vida del enfermo. Definió la esquizofrenia como un mal con síntomas psicóticos (alucinaciones y delirios), de insidioso comienzo —por tanto, los síntomas iniciales resultaban difíciles de detectar—, curso crónico y progresivo. Por su parte, la enfermedad maníaco-depresiva se caracterizaría por intermitentes episodios de enfermedad alternantes con períodos de relativa salud mental.

Pero a principios del siglo XX las investigaciones sobre el diagnóstico psiquiátrico quedaron eclipsadas ante el empuje de las teorías psicoanalíticas desarrolladas por Sigmund Freud y su escuela. Según la concepción freudiana de la enfermedad mental, los síntomas provenían del fracaso de alguna fase del desarrollo psicológico. Los síntomas de cada enfermedad indicaban el punto del desarrollo en que surgió el problema. La teoría psicoanalítica no daba cabida entonces a la posibilidad de que hubiera causas distintas para psicopatologías diferentes; ni, por supuesto, sugería la concepción moderna de un posible origen orgánico (alteración de los circuitos cerebrales) de los trastornos mentales.

La diagnosis recuperó una posición central en la psiquiatría hacia el ecuador del siglo pasado, al descubrirse fármacos para el tratamiento de trastornos mentales. Se halló que con la clorpromacina (“Thorazine”) se podían controlar los brotes psicóticos de la esquizofrenia y que con sales de litio se estabilizaba el talante de quienes padecían trastorno bipolar. Los primeros fármacos ansiolíticos y antidepresivos aparecieron en 1960. Pronto resultarían decisivos para ajustar los tratamientos a las condiciones de los pacientes. Los nuevos antidepresivos no valían para la esquizofrenia y podían precipitar un episodio de manía en los que padecían el trastorno bipolar. El litio, eficaz para éste, no servía para la esquizofrenia.

Por los años ochenta, la publicación del manual DSM-III y de los complementos subsiguientes mejoró la capacidad diagnóstica de los médicos al proporcionarles modelos de entrevistas y repertorios de síntomas normalizados. Aunque los repertorios no sean más que un medio imperfecto, representó un enorme adelanto en la atención clínica y en la investigación. Así, antes de contarse con el DSM-III, parecía que el porcentaje relativo de esquizofrenia en los EE.UU. doblaba la tasa británica. Luego resultó que tal disparidad se debía a un artefacto producido por el empleo de dos planteamientos diagnósticos distintos. La esquizofrenia afecta a alrededor del 1 % de la población mundial. La normalización del diagnóstico puso en claro que los trastornos mentales son comunes y muy a menudo incapacitantes. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud sobre la extensión mundial de la enfermedad, la depresión profunda constituye la causa principal de discapacidad en los EE.UU. y en otros países desarrollados. En total, los trastornos mentales ocupan el segundo puesto, tras las enfermedades cardiovasculares, en cuanto a los gastos sociales y económicos que crean a esos países.

Entre tanto, los progresos de la neurología evidenciaron que ciertas neuropatologías dejaban en el cerebro señales inconfundibles. La enfermedad de Parkinson, por ejemplo, se caracteriza por la muerte de células nerviosas del mesencéfalo productoras de dopamina, sustancia química que transmite señales entre las neuronas. Señales definitorias de la enfermedad de Alzheimer son los depósitos de proteína amiloide y la aparición de marañas proteínicas en las células de la corteza cerebral. (Puesto que tales anomalías sólo se descubren con el microscopio, hay que esperar a la muerte del paciente para establecer el diagnóstico definitivo.) En cambio, si nos referimos a la esquizofrenia o al trastorno bipolar, las alteraciones que se producen en el cerebro resultan más sutiles y

El autor

STEVEN E. HYMAN se interesó siempre por las bases cerebrales del pensamiento, las emociones y la conducta. Estudió filosofía en la Universidad de Yale, especializándose en filosofía de la ciencia en la de Cambridge, aunque el doctorado se lo concedió Harvard. Tras formarse en psiquiatría y neurobiología molecular, fundó el grupo interfacultativo de investigaciones sobre la mente, el cerebro y la conducta, de la Universidad de Harvard. De 1996 a 2001 dirigió el Instituto Nacional de la Salud Mental.

Resumen/*Progresos en la diagnosis*

- Los psiquiatras carecen de tests objetivos para descubrir los trastornos del cerebro. No debe, pues, extrañarnos que se les pasen inadvertidas enfermedades mentales o confundan los síntomas de una patología con los de otra.
- Se han descubierto variantes génicas que confieren, al parecer, especial propensión a la esquizofrenia y al autismo. Se confía en que no esté muy lejos el día en que el análisis del ADN de un paciente determine el riesgo real de sufrir tales trastornos.
- Además, el progreso experimentado por las técnicas de formación de imágenes habrá de facilitar el percibir las sutiles anomalías causadas en el cerebro por los trastornos mentales. Se convertirán así en poderosa herramienta diagnóstica de las enfermedades psiquiátricas y observadora del curso evolutivo de la terapia.

difíciles de detectar. De ahí que se haya empezado a buscar en el genoma indicadores de las patologías cerebrales.

Genética de los trastornos

Así como algunos rasgos del comportamiento normal se transmiten a menudo de los progenitores a la descendencia, también ciertos trastornos mentales cursan en familias. Para determinar si el parecido es un resultado de los genes o del ambiente familiar, se han efectuado estudios comparativos sobre riesgo de contraer una misma enfermedad entre gemelos monocigóticos (que comparten el 100 % de su ADN) y gemelos dicigóticos (que en promedio comparten el 50 %). Otro tipo de estudios, más farragosos, investiga si personas que fueron adoptadas a muy temprana edad comparten síntomas con su familia biológica o con la adoptiva.

Según estas investigaciones, los genes desempeñan una función importante en la transmisión de los trastornos mentales, aunque intervienen también otros factores. Por ejemplo, si un gemelo monocigótico tiene esquizofrenia, el riesgo de que la padezca el otro es del 45 %. Si un gemelo monocigótico sufre de autismo —perturbación del desarrollo cerebral que se caracteriza por el deterioro de la comunicación y de la interacción social—, el otro tendrá el 60 % de posibilidades de correr la misma suerte. Estos porcentajes de riesgo son muchísimo mayores que los de la población en general (1 % para la esquizofrenia y 0,2 % para el autismo), pero el quid de la cuestión estriba aquí en que algunos gemelos no desarrollan esas patologías, aunque porten los mismos genes que sus hermanos afectados.

HACIA UN TEST GENETICO

CUANDO LA SECUENCIA DEL ADN de alguno de los cuatro genes representados aquí presenta una modificación peculiar, se corre un riesgo ligeramente mayor de padecer esquizofrenia. Hablamos de genes que determinan la síntesis de neurotransmisores; por eso, se admite la posibilidad de que las variantes en cuestión alteren dicho proceso. Ahora bien, el portar tales variantes no constituye razón necesaria ni suficiente para causar la esquizofrenia; lo más probable es que surja por vías diversas. En el futuro, a medida que se ahonde en las causas genéticas y no genéticas de los trastornos cerebrales, podría estimarse, mediante un chip génico (*a la derecha*), aplicado al ADN de un paciente, el riesgo de que llegue a contraer una enfermedad psiquiátrica.

Disbindina
Neurregulina 1
DAAO
G72
Cromosoma 6
Cromosoma 8
Cromosoma 12
Cromosoma 13

Así pues, al riesgo de enfermedad deben de contribuir también factores no heredados. Podrían incluirse entre ellos las influencias ambientales (infecciones o lesiones cerebrales en fases precoces del desarrollo) y los azares del propio desarrollo cerebral. Aun tratándose de gemelos monocigóticos que hayan crecido en un mismo entorno, resulta imposible que se conecten de forma idéntica los 100 billones de sinapsis de sus cerebros. En todos los trastornos mentales —y para todas las conductas normales que se han estudiado—, los genes cuentan, pero no fijan el destino. Rige nuestro comportamiento el cerebro, no los genes; el cerebro es el producto de los genes, el entorno y las oportunidades que se nos brinden a lo largo de la vida.

Y lo que reviste mayor interés: a tenor de la investigación reciente, no puede depender de un solo gen la poderosa influencia hereditaria sobre el riesgo de sufrir esquizofrenia. Antes bien, el aumento del peligro parece ser efecto conjunto de muchos genes que interaccionan entre sí y con factores ambientales. El estudio de secuencias del ADN de sujetos esquizofrénicos y de sus familias ha sacado a la luz variaciones genéticas que aumentan, así parece, la propensión a contraer la patología. Esas variaciones afectan a genes que codifican neurotransmisores; cabe, pues, suponer que las variaciones en cuestión interrumpan ese proceso de síntesis. Estudios similares han identificado variaciones genéticas que parecen aumentar el riesgo de que se desarrollen la depresión profunda y el trastorno bipolar. Añádase que una variación de *HOXA 1*, gen relacionado con las primeras fases de la formación del cerebro, parece incrementar la propensión al autismo. La variante génica se presenta en alrededor del 20 % de la población general, por un 40 % de los autistas.

Aunque tener la variación de *HOXA 1* duplica, aproximadamente, el riesgo de sufrir autismo, más del 99,5 % de los sujetos portadores de la variante génica no llegan a padecer el trastorno y alrededor del 60 % de los autistas no lo poseen. Lo mismo que en otras muchas enfermedades, no resulta verosímil que exista un determinado juego de genes que constituyan la causa necesaria y suficiente para provocar la esquizofrenia o el autismo. Tales trastornos podrían originarse por vías muy dispares. A tal complejidad genética debe-

CHIP GENICO CORTESIA DE AFFYMETRIX; FUENTE DE LOS GRAFICOS: ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS (EE.UU.)

mos atribuir también el trastorno bipolar y la depresión. Cada una de estas patologías quizá represente en realidad un grupo de enfermedades mentales estrechamente relacionadas, que compartan aspectos clave de una fisiología alterada y síntomas, aunque pudieran divergir en determinados puntos, entre ellos la gravedad y la respuesta al tratamiento.

¿Qué consecuencias se siguen de todo ello para el diagnóstico? Imaginémonos que unas variaciones en 10 genes aumentan el riesgo de adquirir una enfermedad mental, si bien ninguna de ellas sea de por sí o necesaria, o suficiente para causar el trastorno (viene a ser lo que ocurre en el autismo, según una teoría actual). Diferentes combinaciones de las variantes génicas podrán ocasionar riesgos de contraer formas de la enfermedad similares, aunque no idénticas. Resultaría una tarea imponente la de correlacionar todas las posibles combinaciones genéticas con todos los fenómenos clínicos. Pero disponemos ya de los instrumentos para llevarla a cabo. Gracias a las técnicas creadas para el Proyecto del Genoma Humano, puede determinarse con rapidez qué variantes presenta el ADN de una persona. Mediante chips génicos —diminutas laminillas de vidrio cargadas de micromatrices de ADN— los científicos descubren qué genes están codificando la síntesis de proteínas en una célula o un tejido determinados.

Si este escrutinio génico se ve coronado por el éxito, llegará un día en que el análisis de la secuencia genética de un paciente dirá qué puesto le corresponde en el cuadro de riesgos. La precisión de esta clasificación aumentaría mucho si los médicos contasen también con más información sobre los factores ambientales de riesgo. Con toda probabilidad, ningún factor del entorno ejerce un efecto determinante sobre el riesgo de enfermedad; a estas alturas ya habría constancia de ello. Por consiguiente, los epidemiólogos deberán estudiar un gran número de personas para ir cribando todas las pequeñas contribuciones. Teniendo en cuenta los factores genéticos y los ambientales, podríamos establecer si una persona corre un alto riesgo de padecer una enfermedad mental. A los así expuestos se les podría someter a un seguimiento; en cuanto apareciesen los síntomas, se iniciaría el tratamiento desde las primeras fases de la enfermedad.

En cuanto a los pacientes que muestran síntomas de un trastorno, la información genética resultaría decisiva para acotar las posibilidades de una diagnosis errónea. Y cuando se vaya descubriendo hasta qué punto las variaciones genéticas pueden afectar a la reacción ante los fármacos, el conocimiento del perfil genómico del paciente ayudará al médico a elegir la mejor terapia. Nos encontramos, sin embargo, con una dificultad. En una sociedad en la que cada persona llevara inscrita en un chip la secuencia de su ADN, los legisladores habrían de decidir quién tendría acceso a esos datos. Aunque una secuencia genética no puede predecir, por sí sola, si una persona caerá en una depresión o en un trastorno bipolar, no cuesta mucho imaginar que las empresas, las instituciones educativas y las compañías de seguros hicieran un uso indebido de tal información.

Técnicas de formación de imágenes del cerebro

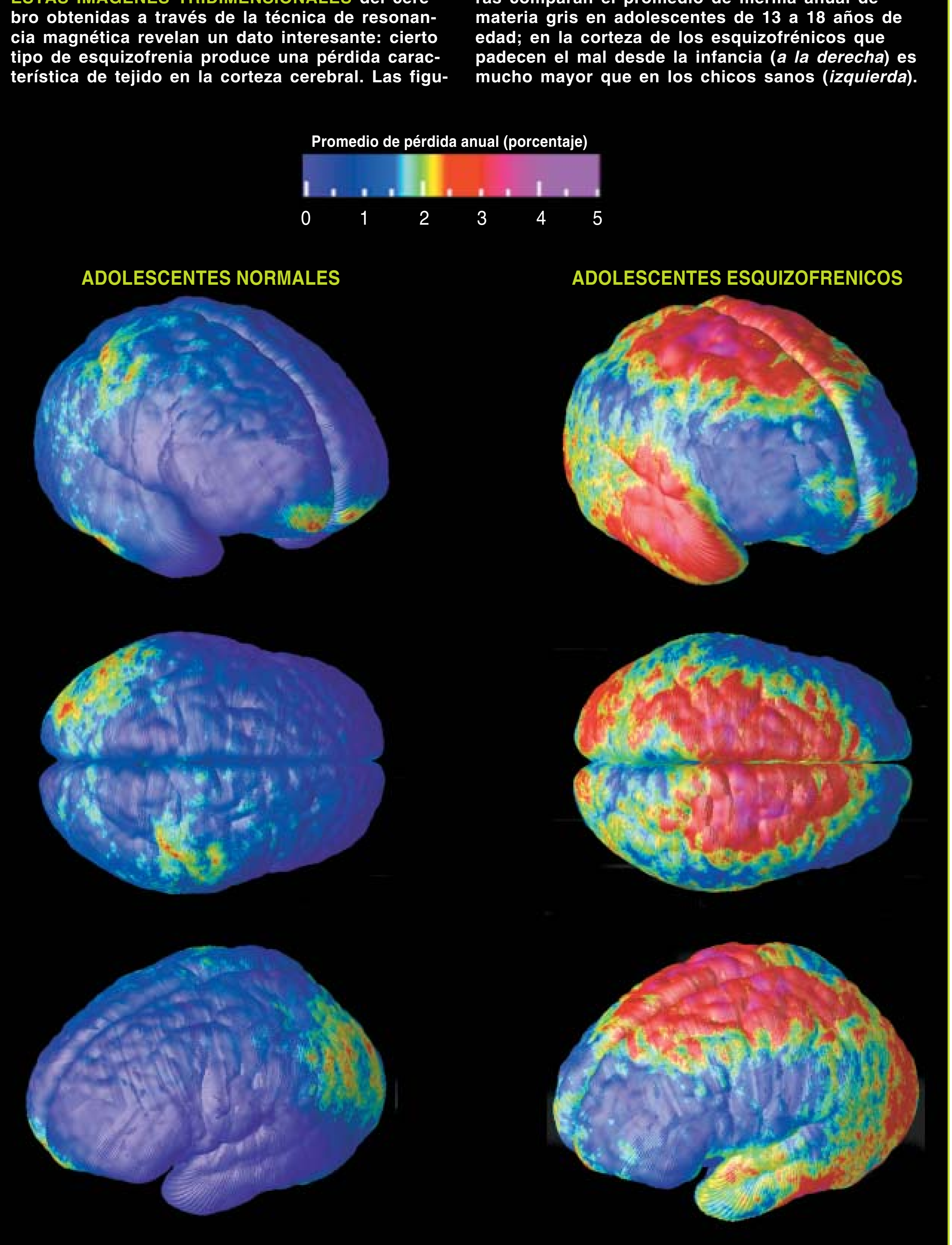
En paralelo con la revolución genómica, se ha asistido a un avance extraordinario en nuestra capacidad de obtener imágenes del cerebro mediante técnicas inocuas (no lesivas). Hay tres tipos principales de estudios que se apoyan en dichas técnicas. El primero es el análisis morfométrico, que se basa en la técnica de formación de imágenes por resonancia magnética de alta resolución (RM) y obtiene precisas mediciones de las estructuras cerebrales. El segundo se ocupa de las neuroimágenes funcionales; se sirve de la técnica tomográfica de resonancia magnética funcional (TRMf): genera mapas de actividad cerebral mediante la detección de señales que se correlacionan con la excitación de las células del cerebro. El tercer tipo de estudio con neuroimágenes se funda en la tomografía por emisión de positrones (TEP); utiliza trazadores radiactivos para localizar y cuantificar determinadas moléculas del cerebro. Por lo que se refiere a la investigación, las técnicas de formación de imágenes contribuyen a poner en claro qué falla en el cerebro y produce ciertas enfermedades mentales; estos hallazgos definirían quizá mejor los límites de las alteraciones cerebrales. Desde el punto de vista clínico, las técnicas aludidas podrían, andando el tiempo, participar en el diagnóstico y en el seguimiento de la eficacia de un tratamiento.

Para que un test basado en neuroimágenes cuente en el diagnóstico psiquiátrico, ha de resultar factible y asequible; debe alcanzar también la sensibilidad necesaria para detectar las características poco notorias de un particular trastorno cerebral, sin perder la especificidad que se le exige para excluir otras patologías. Algunas señales anatómicas de los trastornos mentales no son específicas: los esquizofrénicos tienen mayores de lo normal los ventrículos cerebrales (cavidades llenas de líquido en el interior del cerebro), pero esta anomalía puede darse también en los alcohólicos o en los enfermos de Alzheimer. En pacientes con grave depresión crónica, el hipocampo —estructura del cerebro decisiva para la función de la memoria— puede estar atrofiado, lo que también sucede en el estrés postraumático y en estadios muy avanzados de la enfermedad de Alzheimer. Que las técnicas de formación de imágenes sean útiles para el diagnóstico dependerá de que detecten anomalías específicas de cierta enfermedad o de un síntoma complejo propio de una o varias enfermedades.

El análisis morfométrico presenta grandes dificultades. En general, los cerebros humanos son de tamaños y formas muy diferentes; se requiere, pues, emplear complicados algoritmos para definir los valores normales de diversas poblaciones y comparar luego el cerebro de un individuo con los reputados normales. Además, los límites entre estructuras cerebrales pueden ser muy sutiles. Ahora empiezan a aparecer atlas de RM que muestran la anatomía del cerebro humano normal y su desarrollo a lo largo de la infancia y de la adolescencia.

SEÑALES INFORMATIVAS DEL CEREBRO

ESTAS IMAGENES TRIDIMENSIONALES del cerebro obtenidas a través de la técnica de resonancia magnética revelan un dato interesante: cierto tipo de esquizofrenia produce una pérdida característica de tejido en la corteza cerebral. Las figuras comparan el promedio de merma anual de materia gris en adolescentes de 13 a 18 años de edad; en la corteza de los esquizofrénicos que padecen el mal desde la infancia (*a la derecha*) es mucho mayor que en los chicos sanos (*izquierda*).



CORTESIA DE PAUL THOMPSON Y ARTHUR W. TOGA *UCLA Laboratorio de Neuroimágenes* Y JUDITH L. RAPOPORT *Intituto Nacional de la Salud Mental*

GAMA DE ENFERMEDADES PSIQUIATRICAS

CUESTA DIAGNOSTICAR los trastornos mentales que afligen a millones de personas cada año. Como muestra la tabla, algunas enfermedades tienen síntomas que se solapan. Ciertas afecciones del estado de ánimo (depresión grave y distimia) presentan síntomas parecidos, aunque con distinta gravedad. Entre los trastornos de ansiedad, el criterio discriminante reside en el factor que desencadena el miedo, el pánico o el comportamiento de huida. Los trastornos psicóticos se califican también de leves a graves. No cabe duda de que se necesitan métodos diagnósticos más específicos.

TRASTORNO	SINTOMAS COMUNES	FRECUENCIA (PORCENTAJE)*
TRASTORNOS DEL TALANTE		
Depresión grave	Se caracteriza por episodios de sentimiento de tristeza o vacío, casi a diario; pierde el interés o el gusto por los quehaceres y los entretenimientos, experimenta cambios del apetito, del peso, de los niveles de energía, de las pautas del sueño; o abriga pensamientos de muerte o de suicidio	**5,3**
Distimia	Similar a la depresión grave, pero con síntomas menos fuertes y más crónicos. Se siente tristeza o vacío la mayoría de los días durante al menos dos años. Otros síntomas: baja autoestima, fatiga y escasa concentración	**1,6**
Bipolar I	Episodios de humor desmesuradamente eufórico o irritable, durante los cuales el paciente siente una exagerada estima de sí mismo, necesita dormir menos, habla más de lo que solía o se dedica a actividades placenteras poco razonables. Estos episodios maníacos pueden alternar con otros depresivos	**1,1**
Bipolar II	Los episodios depresivos alternan con períodos de manía menos grave, sin llegar a ser incompatibles con la vida normal ni requerir hospitalización	**0,6**
TRASTORNOS DE ANSIEDAD		
Fobia	Miedo excesivo o irracional a ciertos objetos o a determinadas situaciones: a volar, a las alturas, a algunos animales, a recibir inyecciones o a ver sangre. La exposición al estímulo puede provocar un ataque de pánico (palpitaciones, sudoración, temblores, cortes de la respiración, etc.)	**8,3**
Agorafobia	Angustia al hallarse en un lugar o en una situación de los que sería difícil escapar. Entre los temores típicos se cuentan el miedo a encontrarse solo fuera de casa, a verse en medio de una multitud, a pasar por un puente, a viajar en autobús, en tren o en automóvil	**4,9**
Estrés postraumático	El paciente vuelve a experimentar de manera persistente, mediante recuerdos angustiosos, sueños recurrentes o reacciones intensas a cuanto simbolice o se parezca a aquel evento	**3,6**
TRASTORNOS PSICOTICOS		
Esquizofrenia	Se caracteriza por ilusiones, alucinaciones, desorganización del habla, respuestas bruscas o inapropiadas, pérdidas de motivación y déficits cognitivos	**1,3**
Trastorno esquizofrenoide	Parecido a la esquizofrenia, pero con síntomas que duran menos de seis meses y pueden no ser tan graves como para deteriorar la conducta social o laboral	**0,1**

**Porcentaje de la población estadounidense de entre 18 y 54 años que sufre el trastorno algún año.*

FUENTES: INSTITUTO NACIONAL DE SALUD MENTAL; *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS*, CUARTA EDICION, 1994

Con todo, las neuroimágenes han arrojado ya cierta luz sobre las enfermedades psiquiátricas. En 2001, los equipos dirigidos por Judith L. Rapoport, del Instituto Nacional de la Salud Mental, y por Arthur W. Toga, de la facultad David Geffen de medicina de la Universidad de California en Los Angeles, hallaron grandes cambios anatómicos en los cerebros de adolescentes esquizofrénicos. Centraron su trabajo en una forma bastante rara de esquizofrenia, que comienza en la infancia. (Lo habitual es que las primeras señales de esquizofrenia se dejen ver en torno a los veinte años.) Las resonancias magnéticas de los cerebros de aquellos adolescentes esquizofrénicos revelaron una merma importante de materia gris en la corteza (estructura responsable de la función mental) entre las edades de los 13 y los 18 años. Al progresar la enfermedad, se iba intensificando y ampliando la pérdida de materia gris, hasta abarcar zonas corticales que intervienen en el pensamiento asociativo, la percepción sensorial y el movimiento muscular. Las anomalías anatómicas reflejaban la gravedad de los síntomas psicóticos y el deterioro causado por la enfermedad.

Investigaciones de esa índole indican el camino hacia los tests diagnósticos. Es posible que algún parámetro, definido a partir de las mediciones del espesor cortical y del tamaño de las estructuras que se sabe afectadas en la esquizofrenia (así, el hipocampo), sirva para discernir si un joven padece el trastorno y registrar el avance de la enfermedad. La detección precoz de la esquizofrenia le valdría de mucho al tratamiento. Se está investigando si una pronta intervención en la misma con fármacos antipsicóticos y una terapia contra el estrés podría o no retrasar la aparición de los síntomas y reducir su gravedad.

La aplicación de la técnica funcional de neuroimagen pudiera repercutir de forma provechosa en el diagnóstico. En la enfermedad de Alzheimer, el deterioro de la función cerebral podría preceder a la atrofia macroscópica de estructuras cerebrales. Ya se está tratando de refinar la diagnosis del Alzheimer combinando los tests cognitivos con neuroimágenes funcionales obtenidas de resonancias o de tomografías. Cabría pensar en extender esa estrategia a la esquizofrenia, que se caracteriza por fallos de la memoria operativa (capacidad de retener información y manipularla). Sin duda, la combinación de pruebas cognitivas con imágenes funcionales del córtex prefrontal —región del cerebro que interviene en la memoria operativa— puede contribuir a la diagnosis de la esquizofrenia y al seguimiento de los resultados de la terapia.

Con el tiempo, la asociación de técnicas de formación de imágenes y estudios genéticos podría sacar del repertorio de síntomas a los diagnósticos psiquiátricos para elevarlos a la categoría de pruebas médicas objetivas.

Bibliografía complementaria

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS. Cuarta edición. American Psychiatric Association, 1994.

MAPPING ADOLESCENT BRAIN CHANGE REVEALS DYNAMIC WAVE OF ACCELERATED GRAY MATTER LOSS IN VERY EARLY-ONSET SCHIZOPHRENIA. Paul M. Thompson, Christine Vidal, Jay N. Giedd, Peter Gochman, Jonathan Blumental, Robert Nicolson, Arthur W. Toga y Judith L. Rapoport en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, vol. 98, n.º 20, págs. 11.650-11.655; 25 de septiembre, 2001.

THE DISCOVERY OF SUSCEPTIBILITY GENES FOR MENTAL DISORDERS. C. Robert Cloninger en *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, volumen 99, n.º 21, págs. 13.365-13.367; 15 de octubre, 2002.

NEUROSCIENCE, GENETICS, AND THE FUTURE OF PSYCHIATRIC DIAGNOSIS. Steven E. Hyman en *Psychopathology*, vol. 35, n.º 2-3; págs. 139-144; marzo-junio, 2002.

Etica de la manipulación cerebral

¿Hasta qué punto se puede intervenir en el cerebro para reforzar sus funciones?

Arthur L. Caplan

Los progresos de muchas áreas de la neurología prometen no sólo revelar los mecanismos generales del cerebro, sino también proporcionar información sobre nuestros pensamientos, intenciones y sentimientos, sin olvidar las aberraciones mentales que a tantos afligen. Gracias a las técnicas de formación de imágenes podemos ya observar qué partes del cerebro se hallan activas en cualquier momento dado y qué efectos producen unos u otros estímulos.

Concedamos que hasta el presente es muy limitado el conocimiento sobre la función cerebral. Pero esto cambiará. La estructura y la actividad del cerebro influyen en nuestra salud mental y en nuestra conducta: lo hacen de un modo más directo que los genes. Resulta, en consecuencia, muy probable que los avances en nuestra capacidad de "leer" el cerebro terminarán por explotarse en medida pareja, si no mayor, que los conocimientos de la genética en determinadas circunstancias; por citar algunas, la selección de aspirantes en una oferta de empleo, el diagnóstico y terapia de ciertas patologías o la determinación de quién tiene derecho a un subsidio por discapacidad. Se aplicarán también, por supuesto, para robustecer el cerebro.

En el foro, los abogados pretenden ya que se admitan entre las pruebas eximentes de culpabilidad las imágenes de la actividad cerebral de su cliente. Los organismos gubernamentales piensan en utilizarlas en la elección de los futuros pilotos militares, de los astronautas y de los agentes secretos, para determinar quién podría superar una dificultad en momentos de tensión o duda. Los médicos implantan en el cerebro ingenios electrónicos para ayudar a los enfermos de Parkinson. Se habla de píldoras administradas a los soldados para ayudarles a borrar los recuerdos de los horrores de la guerra. Circula también la idea de implantes que podrían recuperar o incluso reforzar la memoria. En los centros de enseñanza media, muchachos normales ingieren ritalín y otros fármacos psicoactivos para rendir al máximo en los exámenes del curso. Todas estas conductas deberían despertar nuestro radar ético y movernos a reflexionar sobre los peligros que acarrean y los métodos preventivos. Por ahora, las preguntas son mucho más numerosas que las respuestas, pero el de advertir cuáles son las cuestiones éticas clave constituye un primer paso obligado.

Resulta difícil sostener que todo intento de detectar y reparar una patología cerebral sea malo de suyo. Sin embargo, ese empeño plantea cuestiones no menos graves que las que acompañan al test y terapia génicos. ¿Quién decide, y fundado en qué, si se halla justificada la aplicación de un procedimiento arriesgado a un paciente? ¿Tenemos derecho a exigir que no se nos hagan pruebas o intervenciones sin nuestro consentimiento y a que los resultados no se comuniquen a otros?

Hasta quienes defienden que se reparen en el cerebro deficiencias obvias se vuelven mucho más exigentes cuando se baraja la posibilidad de mejorar un cerebro normal. Los occidentales en particular creen que la gente debería ganarse lo que tiene. Gozar de un cerebro capaz de hacer más cosas por efecto de un medicamento, de un chip o de un implante les parece recibir algo a cambio de nada.

El autor

ARTHUR L. CAPLAN ocupa, desde 1994, la cátedra Emmanuel y Robert Hart de bioética de la Universidad de Pennsylvania.

Pero, ¿es esto tan terrible si las técnicas empleadas para tratar la enfermedad de Alzheimer o el trastorno del déficit de atención abren el paso a modos de mejorar la memoria normal? ¿Sería malo que alguna innovación —un chip implantado en el hipocampo— capacitase a una persona para aprender francés en unos minutos o para leer novelas más deprisa? ¿Debería prohibirse un implante que potenciara el desarrollo del cerebro en los recién nacidos? Si modificar el cerebro posibilita mejorar las acciones, alcanzar más éxitos o tener más capacidad que nuestros progenitores, ¿constituye dicha alteración un acto patentemente inmoral?



UN DESIGUAL ACCESO a las posibilidades de potenciación cerebral sería injusto. La solución sería facilitar el acceso, no prohibir tal refuerzo.

No veo yo que haya mal alguno en tratar de reforzar y optimizar nuestros cerebros. Para argumentar esta tesis mía, empezaré por algunas probables objeciones.

Una es que andar excitando a las neuronas para aumentar la capacidad cerebral sería una amenaza contra la igualdad de los seres humanos; los receptores de esas ventajas llegarían más lejos y demandarían que se les respetase más. Pero el derecho a ser tratado con respeto jamás ha dependido de la igualdad biológica, ni de una nivelación de conductas. Así como el discapacitado y el enfermo no tienen menos derecho al buen trato, a ser felices y a la igualdad de oportunidades, así tampoco habrán de gozar de menos derecho quienes no han recibido un reforzamiento cerebral.

Mucha gente cree que potenciar el cerebro iría contra la ética, porque algunos humanos lograrían un cerebro más vigoroso y otros contra toda justicia no podrían permitírselo. Ciertamente es posible —o más bien probable— que, si no se hiciese nada para asegurar el acceso a las técnicas necesarias para reforzar el cerebro, se producirían injusticias. Pero como nos lo ponen de manifiesto los cursos de preparación de oposiciones, los másters y los profesores a domicilio, los accesos a las cosas que mejoran la mente se encuentran ya injustamente repartidos. Que ello es así no hace buena a la injusticia. Mas la solución consiste en proporcionar facilidades de acceder —a maestros o a chips implantables— y no en rechazar la idea misma de mejora. En mi entorno, mi hijo es un privilegiado, pues va a un colegio privado. Si a los habitantes de un barrio pobre les hablara de la educación de mi hijo, ninguno de ellos me diría que yo debiera avergonzarme de estar dándole una ventaja. Ni juzgarían inmoral la mejor educación, sino que dirían sencillamente: "¡Ojalá pudiera hacer yo eso con mi hijo!".

Equidad aparte, ¿no es contraria a la naturaleza la ingeniería cerebral? A medida que se robustecieran nuestras facultades cerebrales, lograríamos mejores hazañas, pero ¿seguiríamos siendo todavía humanos cuando tal acontezca? El punto débil de este razonamiento es que lo aducen multitudes que llevan gafas, se inyectan insulina, se valen de prótesis, viven con marcapasos, se benefician de trasplantes de órganos, viajan en aviones, se tiñen el pelo, hablan por teléfono, leen sentados bajo la lámpara y toman vitaminas. ¿De qué están, pues, hablando en realidad? ¿Nos hemos hecho menos humanos por ir al trabajo en coche y no a pie? Quizá nos entumezcamos, pero ¿acaso nuestra confianza en la técnica del transporte nos hace menos humanos? ¿Hay algún límite natural más allá del cual nuestra naturaleza quede claramente alterada por el cambio? No, a buen seguro. La esencia de la humanidad es tratar de mejorar el mundo y de mejorarse cada uno a sí mismo.

Por último, algunos quizás objeten que es malo reforzar el cerebro porque inevitablemente implica coerción. Sutil o burda, la publicidad nos inculcaría que, si no potenciásemos nuestro cerebro, defraudaríamos a nuestras familias y comunidades. Constituiría una coerción también la impresión de que, sin una intervención potenciadora extrínseca, no podría alcanzarse el empleo y el éxito social deseados. Pero la respuesta no es prohibir el refuerzo, sino asegurar que tal vigorización se realice por libre elección, no impuesta.

Parece improbable, sin embargo, que haga falta coerción alguna para buscar tal optimización. Las sociedades de libre mercado fomentan el rendimiento. La religión sanciona la perfección personal, propia y de los hijos, constituida en obligación moral. Si algo, la imparable revolución de nuestro conocimiento del cerebro nos exigirá que forjemos unas instituciones legales y sociales que permitan a cuantos lo elijan libremente acceder con facilidad a lo que la mayoría convendrá en que es bueno.

MELISSA SZALKOWSKI

Bibliografía complementaria

NEUROETHICS: MAPPING THE FIELD. Dirigido por S. J. Marcus. Dana Press, 2002.

EMERGING ETHICAL ISSUES IN NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND THE NEUROSCIENCES. A. L. Caplan y M. Farah en *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. Tercera edición. Dirigido por R. N. Rosenberg *et al.* Butterworth-Heinemann (en prensa).



El control del estrés

Los nuevos conocimientos acerca de las vías neuroquímicas asociadas al estrés cerebral marcan el camino hacia nuevos tratamientos de la ansiedad y la depresión

Robert Sapolsky

En el transcurso de los siglos se ha tratado a los enfermos mentales de maneras muy distintas. Hoy se recurre a fármacos de acción neuroquímica. Hace unas décadas, la lobotomía y los comas inducidos por insulina señalaban los extremos de la eficacia y la compasión; algo antes, bastaba con la camisa de fuerza y los baños de agua fría; remontándonos en el tiempo, se contaba con el exorcismo.

También se tienen nuevas ideas sobre las causas de la enfermedad mental. Tras haber desechado la posesión diabólica, se ha discutido con vehemencia si el origen hay que buscarlo en la naturaleza de cada uno o en la experiencia vivida. Es un debate inútil, dado que en las afecciones psiquiátricas una y otra causa se entretejen. El entorno, en forma de trauma, puede muy bien trastornar la mente de sus víctimas. Pero no puede negarse que, por sus características biológicas, unos individuos resultan más vulnerables que otros. A la inversa, los genes son, con gran certeza, factores importantes para comprender los grandes trastornos. Sin embargo, el hermano gemelo monocigótico de un enfermo mental tiene alrededor de un 50 por ciento de probabilidades de *no* contraer la dolencia de éste.

Por descontado, existe una interacción entre la vulnerabilidad biológica y los factores ambientales desencadenantes; en este artículo se examina una de las situaciones donde tal interacción se produce: la relación entre los agentes externos causantes de estrés y la biología de la respuesta mental. Se ha aprendido mucho acerca del papel que desempeña el estrés en los dos tipos de trastornos psiquiátricos más comunes: la ansiedad y la depresión profunda, cada uno de ellos padecido por más de veinte millones de estadounidenses al año. Y se trabaja intensamente a fin de desarrollar versiones mejoradas de Prozac, Wellbutrin, Valium y Librium, de acción más rápida y persistente o que produzcan menos efectos secundarios.

Al mismo tiempo, los nuevos conocimientos sobre la depresión abren el paso a fármacos novedosos. Es preciso seguir diferentes estrategias por una sencilla razón: pese a los encomiables progresos en el tratamiento de la ansiedad y la depresión, los medicamentos actuales, cuando no son aptos para todos, comportan efectos secundarios demasiado graves.

Las aplicaciones de la investigación en este campo van mucho más allá del tratamiento y comprensión de ambas enfermedades. Es un tanto arbitraria la frontera entre aquellos a quienes se diagnostica un trastorno de ansiedad o depresión profunda y los demás. El estudio del estrés también nos enseña mucho sobre las ansiedades y depresiones que todos sufrimos alguna vez.

Desequilibrio

Cuando el cuerpo está en equilibrio homeostático, diversos parámetros —la temperatura, el nivel de glucosa, etc.— se hallan lo más cerca posible de lo "ideal". Se considera estresante todo factor del entorno que rompe la homeostasis del organismo. La respuesta de estrés es el conjunto de adaptaciones fisiológicas que finalmente restablece el equilibrio. Comprende, sobre todo, la secreción de dos tipos de hormonas por las glándulas suprarrenales: la adrena-

IMAGEN DE TRILOBYTE

lina, también llamada epinefrina, y los glucocorticoides. En los seres humanos, el glucocorticoide de interés es el cortisol o hidrocortisona.

El estrés de los mamíferos consiste en esta serie de cambios hormonales. A menudo la desencadena una contingencia física fulminante, como la necesidad de escapar de un predador. La adrenalina y los glucocorticoides movilizan energía hacia los músculos, elevan el tono cardiovascular para transportar más deprisa el oxígeno y suspenden las actividades no esenciales, como el crecimiento. (Las hormonas operan a velocidades diferentes.)

Más que en el resto de las especies, la respuesta de estrés del primate puede venir provocada no por un suceso concreto, sino por una mera *prevención*. Ante una apreciación certera ("estoy en una calle oscura y desierta; debo prepararme para correr"), una respuesta de estrés preventiva se adaptará muy bien a las circunstancias. Pero cuando un primate, sea humano o no, cree crónica y erróneamente que está a punto de sufrir un desequilibrio homeostático, queda sometido a la neurosis, la ansiedad y la paranoia.

En las décadas de 1950 y 1960, John Mason, Seymour Levine y Jay Weiss —por entonces en el Centro Médico Walter Reed del Ejército, la Universidad de Stanford y la Universidad Rockefeller, respectivamente— comenzaron a identificar las características esenciales del estrés psicológico. Descubrieron que se exacerba cuando no se ven salidas de la frustración, no se tiene sensación de control, se carece de apoyo social y no se espera que ocurra nada mejor. Una rata sometida a descargas eléctricas mientras muerde una barra de madera tendrá menos probabilidades de padecer úlcera, porque así desahoga su frustración. El babuino segrega menos hormonas de estrés en respuesta a peleas frecuentes si la agresión da lugar a un ascenso, no un descenso, en la jerarquía de mando; en tal caso, esperará que su vida vaya a mejorar. Una persona expuesta a un nivel de ruido doloroso sufrirá menos hipertensión si sabe que en cualquier momento puede rebajar el volumen apretando un botón: le da sensación de control.

Pero supongamos que no existen desahogos y el estrés es crónico. Las repetidas provocaciones exigirán estados de alerta reiterados; llegado cierto punto, la alerta puede llegar a generalizarse en exceso y convencerá al individuo de que siempre debe estar alerta, aun cuando no se dé el motivo de estrés. Es presa entonces de la ansiedad. O bien, el estrés crónico resulta insuperable y genera sentimientos de desamparo. Una vez más, esta respuesta puede desbridarse; el individuo se sentirá siempre perdedor, incluso en circunstancias que en realidad es capaz de dominar. Habrá sucumbido a la depresión.

Resumen/*La lucha contra la depresión*

- Se ha avanzado bastante en el conocimiento sobre el papel del estrés en el desarrollo de los trastornos de ansiedad y de la depresión profunda, que sólo en EE.UU. afectan a más de 40 millones de personas.
  Y se comienza a entender por qué caminos el estrés incesante puede transformar la ansiedad en depresión.
- Los descubrimientos acerca de la neuroquímica del estrés permiten concebir nuevos fármacos. Además de perfeccionar los ya disponibles, conducen a estrategias de tratamiento inéditas.
- Descubrir alternativas tiene una importancia crucial porque un gran número de personas no encuentra alivio en la medicación disponible.

El autor

ROBERT SAPOLSKY es profesor de biología y neurología de la Universidad de Stanford e investigador asociado de los Museos Nacionales de Kenia, donde ha estudiado los babuinos en libertad durante más de veinte años.

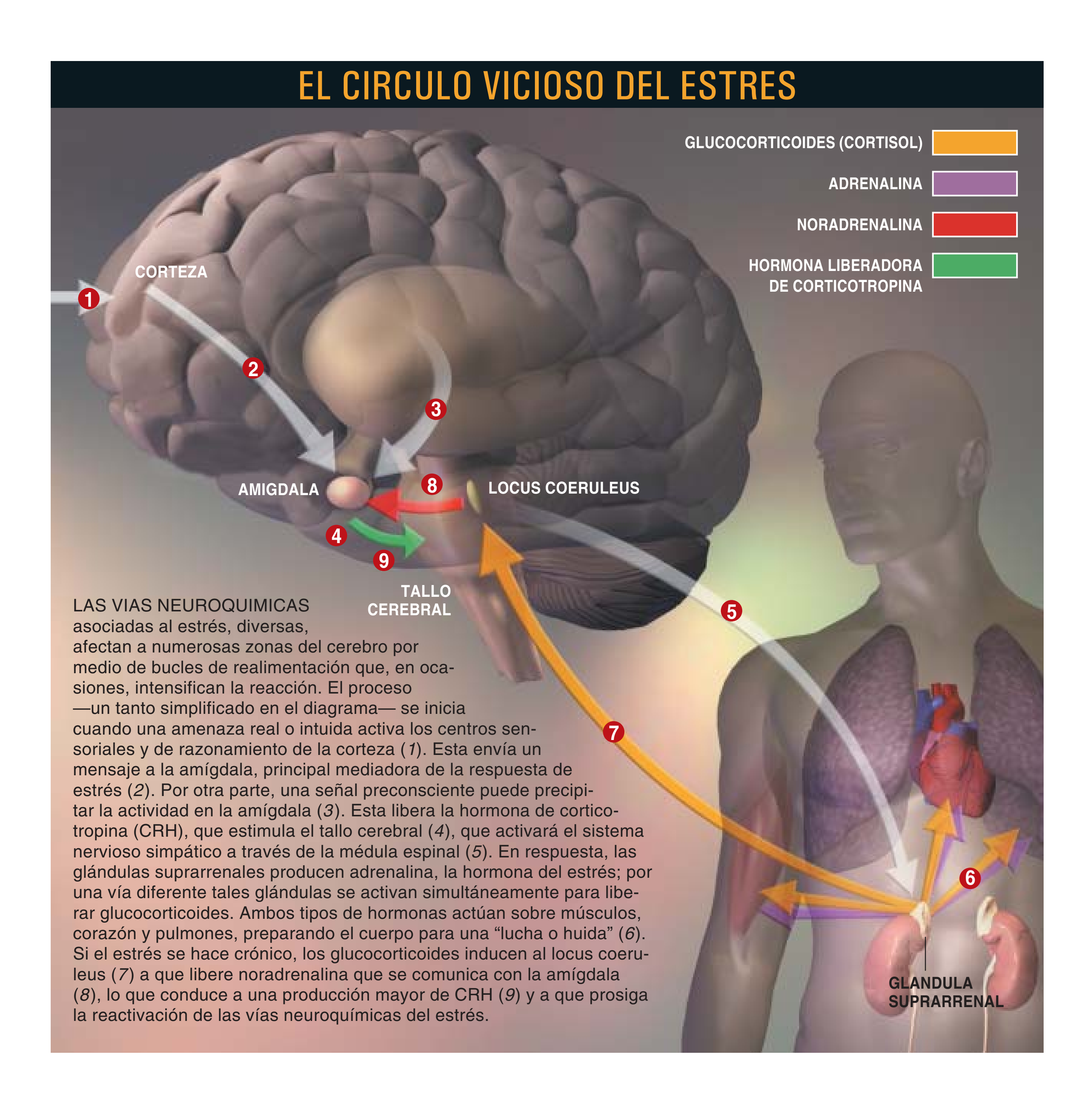
El estrés y la ansiedad

Por su parte, la ansiedad parece causar estragos en el sistema límbico, la región del cerebro relacionada con la emoción. Hay una estructura afectada de modo especial: la amígdala cerebral, que interviene en la percepción de los estímulos que suscitan miedo y en la reacción a los mismos. (Reviste su interés que la amígdala desempeñe un papel crucial en la agresividad; ésta puede tener su origen en el miedo, observación que explicaría muchos comportamientos sociopolíticos.)

La amígdala, como sensor de amenazas, recibe señales de las neuronas situadas en la capa superior del cerebro, la corteza, donde se realiza gran parte de los procesamientos de alto nivel. Varias de estas señales proceden de regiones de la corteza que procesan información sensorial —entre ellas, las especializadas en reconocer rostros—, así como de la corteza frontal, que interviene en las asociaciones abstractas —hablando de ansiedad, una que agrupase en una misma categoría una pistola, un avión secuestrado y un sobre contaminado de carbunco—. Puede activarse la amígdala lo mismo con una imagen puramente abstracta que con la visión de un incendio o de un rostro amenazador.

A la amígdala llega también información sensorial que no pasa por la corteza. De ahí que una amenaza subliminal pueda activar la amígdala incluso antes de que se tenga consciencia de su causa. Imaginemos una víctima de violación que, de repente, en medio de un grupo de personas que conversan felices, siente ansiedad y que su corazón se agita. Tarda un rato en descubrir que ha oído a su espalda una voz masculina muy semejante a la de quien la agredió.

A su vez, la amígdala se relaciona con una serie de zonas cerebrales a través del neurotransmisor CRH (u hormona liberadora de corticotropina). Desde la amígdala se proyecta un conjunto de neuronas que alcanzan partes, evolutivamente antiguas, del cerebro medio y el tallo cerebral. Esas estructuras controlan el sistema nervioso autónomo, la red neuronal que se proyecta



LAS VIAS NEUROQUIMICAS asociadas al estrés, diversas, afectan a numerosas zonas del cerebro por medio de bucles de realimentación que, en ocasiones, intensifican la reacción. El proceso —un tanto simplificado en el diagrama— se inicia cuando una amenaza real o intuida activa los centros sensoriales y de razonamiento de la corteza (*1*). Esta envía un mensaje a la amígdala, principal mediadora de la respuesta de estrés (*2*). Por otra parte, una señal preconsciente puede precipitar la actividad en la amígdala (*3*). Esta libera la hormona de corticotropina (CRH), que estimula el tallo cerebral (*4*), que activará el sistema nervioso simpático a través de la médula espinal (*5*). En respuesta, las glándulas suprarrenales producen adrenalina, la hormona del estrés; por una vía diferente tales glándulas se activan simultáneamente para liberar glucocorticoides. Ambos tipos de hormonas actúan sobre músculos, corazón y pulmones, preparando el cuerpo para una “lucha o huida” (*6*). Si el estrés se hace crónico, los glucocorticoides inducen al locus coeruleus (*7*) a que libere noradrenalina que se comunica con la amígdala (*8*), lo que conduce a una producción mayor de CRH (*9*) y a que prosiga la reactivación de las vías neuroquímicas del estrés.

ALFRED T. KAMAJIAN

hacia las partes del cuerpo sobre las que no se tiene, por lo normal, control consciente (el corazón, por ejemplo). Una mitad del sistema nervioso autónomo, el sistema simpático, interviene en las reacciones de “lucha o fuga”. En cuanto una amenaza activa la amígdala, el sistema nervioso simpático ordena a las glándulas suprarrenales que segreguen adrenalina; el ritmo cardíaco se acelera, la respiración se agita y los sentidos se agudizan.

La amígdala también devuelve información a la corteza frontal. Además de procesar asociaciones abstractas, como antes se ha señalado, la corteza frontal sirve para formular juicios sobre las informaciones que llegan e iniciar comportamientos basados en esas valoraciones. No es de extrañar, pues, que las decisiones puedan verse tan influidas por el estado emocional. Además, la amígdala envía proyecciones a las cortezas sensoriales, lo que en parte explicaría por qué las sensaciones son tan vívidas en ciertos estados emocionales, y quizá sea la razón de que a los traumatizados se les activen recuerdos sensoriales (imágenes del pasado).

Dirija o no estas poderosas evocaciones, está claro que la amígdala cerebral participa en ciertos tipos de memoria. Sabemos que existen dos formas generales de memoria: la memoria declarativa, o explícita, que gobierna la compilación de hechos, sucesos o asociaciones, y la memoria implícita. Esta última comprende la memoria de procedimientos (tocar el piano, montar en bicicleta); interviene, asimismo, en el miedo. Recuérdese la mujer que inconscientemente reaccionaba ante la semejanza de dos voces: la activación de la



amígdala y el sistema nervioso simpático reflejaba en su caso una forma de memoria implícita que no exige un conocimiento consciente.

Se va sabiendo cómo se constituyen estos recuerdos amedrentadores y cómo proliferan si el estrés persiste. Estos descubrimientos se fundamentan en las investigaciones sobre la memoria declarativa, que muy probablemente se asienta en el hipocampo. Se establece un recuerdo cuando ciertos conjuntos de neuronas se comunican repetidas veces entre sí. Cada comunicación implica la liberación de neurotransmisores, es decir, de mensajeros químicos que se desplazan a través de las sinapsis, los espacios interneuronales. La estimulación repetida de los conjuntos de neuronas refuerza la comunicación a través de las sinapsis (la "potenciación a largo plazo" o LTP).

Joseph LeDoux, de la Universidad de Nueva York, ha demostrado que las ratas repetidamente sometidas a situaciones que provocan terror tienden a formar LTP en la amígdala. Sumantra Chattarji, del Centro Nacional de Ciencias Biológicas de Bangalore, ha dado un notable paso adelante: en condiciones estresantes, de las neuronas de la amígdala de las ratas brotan nuevas ramas que les permiten establecer más conexiones con otras neuronas. En consecuencia, cualquier componente de la situación de temor puede desencadenar nuevos disparos neuronales en la amígdala. Por ejemplo, una víctima de repetidos robos nocturnos podría sentir ansiedad y fobia sólo con salir de casa, aunque fuese bajo un sol deslumbrante.

LeDoux ha propuesto un modelo fascinante que relaciona estos cambios con una característica de ciertas formas de ansiedad. El hipocampo desempeña un papel crucial en la memoria declarativa. Como vendrá muy a propósito cuando tratemos de la depresión, la exposición a los glucocorticoides puede deteriorar la LTP en el hipocampo e incluso producir allí atrofia de neuronas. Este fenómeno es el opuesto a la respuesta de estrés en la amígdala. Un estrés intenso puede dañar el hipocampo, impidiendo la consolidación de un recuerdo consciente y explícito del suceso, al mismo tiempo que las nuevas ramas neuronales y la intensificación de la LTP facilitan los mecanismos de memoria implícita de la amígdala. En las situaciones subsiguientes, la amígdala podría responder a la información preconsciente, pero quizá nunca reaparezca el conocimiento o la memoria consciente. Según LeDoux, un mecanismo así subyacería a diversas formas flotantes de ansiedad.

Interesa señalar que estos cambios estructurales se deben, en parte, a las hormonas segregadas por las glándulas suprarrenales. Como se ha mencionado, la percepción del estrés por la amígdala conduce finalmente a la secreción de adrenalina y glucocorticoides. Los glucocorticoides activan el locus coeruleus, estructura cerebral que remite a la amígdala una potente proyección activadora; utiliza el neurotransmisor noradrenalina (afín a la adrenalina). Seguidamente, la amígdala envía más CRH, lo que provoca la secreción de más glucocorticoides. De ahí puede resultar un círculo vicioso de realimentación entre el cuerpo y su cerebro.

Mitigar la ansiedad

El conocimiento de las interacciones entre el estrés y la ansiedad ha abierto el camino a nuevas terapias, algunas muy prometedoras. No se presume que los nuevos fármacos sean mejores o más seguros que los actuales; pero si son válidos, los médicos contarán con una gama mayor de recursos.

Los medicamentos ya existentes se ordenan hacia aspectos concretos del estrés. Valium y Librium, ansiolíticos, pertenecen a la clase de las benzodiazepinas. Amén de relajar los músculos, inhiben la proyección excitadora desde el locus coeruleus a la amígdala, reduciendo así la probabilidad de que la amígdala movilice el sistema nervioso simpático. Como consecuencia, el cuerpo queda en calma; la menor ansiedad del cuerpo significa una menor ansiedad del cerebro. Aunque las benzodiazepinas son eficaces, presentan también efectos sedantes y adictivos; hoy se trabaja en la búsqueda de versiones menos problemáticas de estos fármacos.

Se han ensayado alternativas que contrarresten la respuesta de estrés allende el locus coeruleus y la amígdala. La adrenalina activa el nervio vago, que se proyecta a una región cerebral estimuladora de la amígdala. Una nueva terapia restringe esta excitación del nervio vago.

Los mensajeros químicos del tipo de la adrenalina causan sus efectos al interaccionar con receptores químicos situados en la superficie de las células diana.

Los receptores están conformados de suerte tal, que sólo pueden recibir ciertos mensajeros, igual que un molde sólo encajará con la estatua que haya fundido él. Pero la síntesis de mensajeros "impostores" ha hecho posible que se bloquee la actividad de alguno de los transmisores naturales del organismo.

Los fármacos betabloqueantes se acoplan a cierto género de receptores de adrenalina; impiden así que la verdadera adrenalina transmita información. Hace largo tiempo que se vienen utilizando para reducir la alta presión sanguínea provocada por un exceso de actividad del sistema nervioso simpático, así como para reducir el miedo. Pero según han demostrado Larry Cahill y James McGaugh, de la Universidad de California en Irvine, estos fármacos también embotan la formación de recuerdos de episodios turbadores. Basándose en hallazgos propios y ajenos, Roger Pitman, de la Universidad de Harvard, y otros han emprendido estudios en los que se administran betabloqueantes a personas que han sufrido traumas graves con la esperanza de prevenir un estrés postraumático.

Se están pergeñando otras terapias para actuar en la propia amígdala. Como ya hemos descrito, es probable que el cambio que experimenta, de la mera reacción a un evento excitador a la sobreexcitación crónica, se deba a la formación de recuerdos o de nuevas sinapsis. Mi laboratorio se dedica a explorar la biología molecular que subyace a estos cambios. Puesto que el estrés prolongado ejerce efectos opuestos sobre la formación de sinapsis en el hipocampo y en la amígdala, nos gustaría conocer en qué difieren los perfiles de los genes activados y desactivados por el estrés en las dos estructuras. Nuestro objetivo es, por consiguiente, intentar bloquear los cambios mediante la introducción en la amígdala de genes que den origen a proteínas capaces de inhibir la formación de sinapsis durante el estrés. En este trabajo utilizamos virus inocuos para transportar genes a la amígdala [*véase* "Terapia génica para el sistema nervioso", por Dora Y. Ho y Robert M. Sapolsky; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, agosto de 1997].

Otra posibilidad terapéutica —tanto para la ansiedad como para la depresión— apunta la CRH, el neurotransmisor utilizado por la amígdala cuando envía información a otro lugar. A partir de lo que se sabe de la estructura de esta hormona y de sus receptores, se han elaborado "impostores químicos" que se adhieren a los receptores y bloquean esa sustancia. Según Michael Davis, de la Universidad Emory, estos compuestos han demostrado su eficacia en ratas afectadas de ansiedad; han reducido el grado de temblor que sufren al entrar, angustiadas, en una jaula donde antes recibieron descargas eléctricas.

El estrés y la depresión

Por contraste con la ansiedad, que puede manifestarse como hiperactividad frenética, la depresión profunda se caracteriza por el desamparo, la desesperanza y una sensación de un agotamiento tal, que se es incapaz de hacer nada (retardo psicomotor); también se pierden las sensaciones de placer. En consecuencia, la depresión tiene una biología diferente y requiere ser tratada de otro modo. Pero también es cierta su relación con el estrés, y de ello hay sobradas pruebas. La primera, que el estrés psicológico entraña una sensación de pérdida de control y de capacidad de predicción, descripción exacta de un estado depresivo. La segunda, que parece que los primeros episodios depresivos suelen aparecer después de episodios graves de estrés. Y por último, que el tratamiento con hormonas glucocorticoides de la artritis reumática y otras puede conducir a la depresión.



JAMES SALZANO

El estrés provoca depresión a través de su actuación sobre las vías neuroquímicas del humor y el placer. De entrada, la exposición prolongada a hormonas glucocorticoides rebaja los niveles de noradrenalina en las neuronas del locus coeruleus. El animal —o la persona— pierde la atención y decae su estado de alerta; se torna menos activa; en resumen, se le manifiesta el retardo psicomotor.

Cuando el estrés persiste, disminuyen los niveles de serotonina —que, entre otras cosas, afectan a la regulación del humor y los ciclos del sueño—, así como el número de receptores de serotonina, en la corteza frontal. Normalmente la serotonina llega a la corteza frontal a través del núcleo del rafe, estructura que también se comunica con el locus coeruleus. No es difícil ver dónde vamos a parar. De ordinario, la serotonina estimula la emisión de noradrenalina por el locus coeruleus. Cuando la serotonina escasea, se libera menos noradrenalina y se exacerba la penuria causada por el bombardeo, anterior e incesante, de glucocorticoides.

El estrés afecta a la dopamina, principal moneda de cambio en la vía neuroquímica del placer; lo hace de un modo a primera vista reñido con la intuición. Con un estrés moderado y pasajero, seguido por la presencia de glucocorticoides, crecerá la emisión de dopamina en la vía del placer, que transcurre entre el tegmento

ALGUNAS TERAPIAS NUEVAS



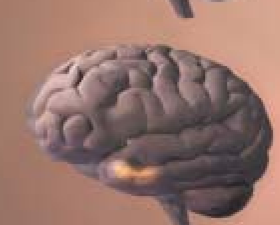
Sustancia P. Compuesto liberado durante las sensaciones de dolor y el estrés. Actúa sobre los receptores de neuroquinina-1, presentes por doquier en el sistema nervioso central pero abundantes de manera especial en la amígdala y el locus coeruleus (*resaltados*), entre otras zonas relacionadas con el estrés. Las investigaciones en curso —que incluyen una prueba clínica— indican que el bloqueo de la acción de la sustancia P podría prevenir la ansiedad y la depresión. Pero otra prueba clínica no apoya esta conclusión.



Hormona liberadora de corticotropina (CRH). Liberada por la amígdala, inicia la secuencia del estrés. Se busca intentar bloquear los receptores de CRH en el tallo cerebral. Sin la información que aporta la CRH, el tallo cerebral no pondrá en marcha el sistema nervioso simpático y se evitará la liberación de adrenalina por las glándulas suprarrenales. Este bloqueo podría ser un freno para la ansiedad y la depresión.



Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Sustancia importante para la formación de nuevas células nerviosas. Mediante la inyección de BDNF en el cerebro se espera contrarrestar los efectos perniciosos de los glucocorticoides sobre la neurogénesis en el hipocampo; se mantendría así en buenas condiciones el funcionamiento de la memoria y se evitaría la atrofia del hipocampo que se aprecia a menudo en los deprimidos.



Terapia génica. Introduciría genes nuevos en regiones específicas del cerebro; generaría proteínas que neutralizarían o impedirían los efectos del estrés. Los estudios actuales se proponen descubrir qué genes se activan en la amígdala durante el estrés. La introducción de genes que inhibiesen la ramificación neuronal indeseada reprimiría la ansiedad del estrés. Para la depresión se plantea una meta diferente: los genes insertados en el hipocampo producirían proteínas que descompondrían los glucocorticoides; con ello se evitarían el daño neuronal y el consiguiente deterioro de la memoria que acompañan a la depresión.

ALFRED T. KAMAJIAN

ventral/nucleus accumbens y el córtex frontal. El aumento de dopamina puede inducir una sensación de bienestar cuando ocurre durante situaciones de estrés moderado o pasajero que no ponen en grandes apuros al sujeto. Un ser humano, o una rata, vive una situación así cuando aborda una tarea que no es elemental pero que cabe encarar con buenas probabilidades de éxito; una tarea "estimulante". Pero la exposición crónica a glucocorticoides frena la síntesis de dopamina y las sensaciones de placer se desvanecen.

No es de extrañar que la amígdala desempeñe un papel relevante en la depresión. Wayne Drevets, del Instituto Nacional de Salud Mental de EE.UU., señala que las imágenes de la amígdala de una persona deprimida brillan más ante una cara triste que ante una colérica. Además, se observa en la depresión la excitación autónoma potenciada —gobernada, según se cree, por la amígdala— que se aprecia en la ansiedad. A primera vista, la ansiedad se caracteriza por una descarga torrencial de señales de "lucha o fuga", mientras que la depresión parece pura apatía. Sin embargo, el desamparo de la depresión no es un estado pasivo, de quietud. La desolación es activa, crispa, consume energía, distrae, agota, pero todo ello interiorizado. Una formulación clásica compara la depresión con una agresión vuelta hacia adentro; la fisiología de la enfermedad respalda ese análisis.

La memoria y las nuevas células

El estrés actúa también sobre el hipocampo, fenómeno al que pueden achacarse algunas de las señas de la depresión: la dificultad en aprender y en recordar. Como ya se ha explicado, el estrés y los glucocorticoides pueden desbaratar la formación de memoria en el hipocampo y hacer que las neuronas de esta zona se atrofien y pierdan algunas de sus numerosas dendritas. En la década de 1980 varios laboratorios, entre ellos el mío, demostraron que los glucocorticoides mataban neuronas hipocampales o minaban su capacidad de sobrevivir a las agresiones neurológicas producidas por un accidente cerebrovascular o una parada cardíaca.

El estrés puede llegar a impedir el desarrollo de nuevas neuronas. En contradicción con una antigua y extendida creencia, los cerebros adultos generan algunas neuronas nuevas. Pese a que ciertos hallazgos todavía sean discutibles, los descubrimientos revolucionarios de los últimos diez años han dejado bien sentado que se forman nuevas neuronas en el bulbo olfativo y el hipocampo de muchos animales adultos, incluidos los seres humanos [*véase* "Regeneración cerebral", por Fred H. Gage, en este mismo número]. El aprendizaje, el ejercicio y el enriquecimiento ambiental estimulan la

neurogénesis en el hipocampo. Lo inhiben el estrés y los glucocorticoides.

Como cabría esperar, la depresión se asocia a la degradación de la memoria declarativa. Deterioro que va más allá de olvidar los detalles de un trauma agudo: la depresión puede impedir la formación de la memoria declarativa general en personas que prosiguen su rutina cotidiana de trabajo o estudio. Según recientes artículos médicos, quienes han sufrido graves depresiones durante años tienen un hipocampo de volumen menor (en un 10 a 20 por ciento) que los sujetos bien equilibrados. Existen pocos indicios de que un hipocampo pequeño predisponga a la depresión; más bien parece que la depresión es la causa de la pérdida de volumen.

De momento, no está claro si ese encogimiento se debe a la atrofia y muerte de neuronas o al fracaso de la neurogénesis. Para complicar las cosas, tanto la pérdida de volumen como, al menos, ciertos aspectos del daño cognitivo sufrido persisten incluso una vez resuelta la depresión. (Resulta muy discutible que se necesiten nuevas neuronas para el aprendizaje y la memoria; por eso, no es evidente que una inhibición de la neurogénesis comporte déficits cognitivos.)

Los glucocorticoides pueden actuar sobre el hipocampo inhibiendo los niveles de un compuesto que quizás estimule la neurogénesis, el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Varios antidepresivos conocidos aumentan el nivel de BDNF y estimulan la neurogénesis hipocampal en cobayas; en ese fenómeno se apoyan algunos para conjeturar que la inhibición de la neurogénesis y del BDNF por efecto del estrés tiene un papel esencial en los síntomas emocionales de la depresión. En mi opinión, creo exagerado vincular las alteraciones de la función hipocampal con las múltiples facetas de esta enfermedad. En todo caso, estos cambios del hipocampo pueden repercutir en la disfunción de la memoria típica de la depresión profunda.

JAMES SALZANO

Nuevos fármacos para la depresión

La generación actual de antidepresivos dispara los niveles de serotonina, dopamina y noradrenalina. Se investigan versiones más eficaces. Pero hay terapias novedosas dirigidas hacia procesos relacionados con las interacciones entre estrés y depresión.

Parte de este trabajo se concentra en los efectos de los glucocorticoides. Por ejemplo, varios medicamentos, seguros, aprobados clínicamente para otros fines, pueden bloquear transitoriamente la síntesis de glucocorticoides en las glándulas suprarrenales, o bien impedir el acceso de los glucocorticoides a uno de sus principales receptores en el cerebro. El compuesto por excelencia que bloquea los receptores de glucocorticoides es el RU486, que incapacita a los receptores de progesterona en el útero y se utiliza como “píldora abortiva”. Beverly Murphy, de la Universidad McGill, Owen Wolkowitz, de la Universidad de California en San Francisco, y Alan Schatzberg, de Stanford, han demostrado que estos antiglucocorticoides pueden combatir la depresión en un subgrupo de personas gravemente afectadas y con niveles de glucocorticoides muy elevados. Este hallazgo adquiere mayor valor por la tendencia de los individuos de este grupo a resistirse más a la acción de antidepresivos tradicionales.

Otra estrategia apunta a la hormona liberadora de corticotropina (CRH). La depresión, igual que la ansiedad, suele implicar una respuesta excesiva de la amígdala y del sistema nervioso simpático. La CRH es un neurotransmisor básico en la comunicación entre aquélla y éste. Además, la introducción de CRH en el cerebro de un mono puede originar síntomas afines a la depresión. Estas razones han movido a estudiar si los bloqueantes de receptores de CRH pueden ejercer una acción antidepresiva. Parece que así es, y quizá no se esté lejos de conseguir fármacos de este género.

Siguiendo la misma táctica de bloquear los receptores, se ha minado la acción de un neurotransmisor, la “sustancia P”, que se adhiere al receptor de la neuroquinina-1 (NK-1). A principios de los años noventa se descubrió que los fármacos que se adhieren al NK-1 evitan ciertos aspectos de la respuesta de estrés. La sustancia P se ha comportado como antidepresivo en un ensayo clínico y en varias pruebas con animales.

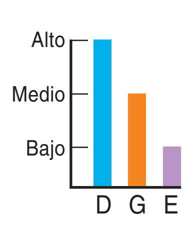
Otros procedimientos se centran en el hipocampo. Se inyecta BDNF en el cerebro de ratas para contrarrestar los efectos inhibidores de la neurogénesis producidos por los glucocorticoides. En mi laboratorio se aplica una terapia génica para proteger el hipocampo de ratas de los efectos del estrés, a semejanza de lo que hacemos en la amígdala para evitar la ansiedad. Los glucocorticoides activan los genes, pero éstos, una vez activados, cifran una enzima que degrada los glucocorticoides. El resultado neto es la supresión de los efectos perniciosos de tales hormonas. Actualmente experimentamos la viabilidad de este tratamiento con animales.

Ha quedado clara la conexión entre ansiedad y depresión. Sin embargo, parecen muy diferentes los estados de continua vigilancia y permanente desamparo. ¿Cuándo desencadena el estrés uno u otro? La respuesta estriba en que sea más o menos crónico.

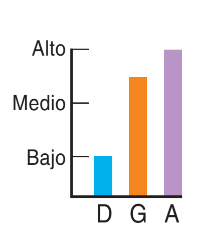
La continua gradación del estrés

Enseñemos a una rata a evitar unas descargas leves y esporádicas pisando una palanca. (Aprende enseguida.) Al entrar en la jaula de la palanca, la sensación anticipadora de dominio podría activar las proyecciones placenteras dopaminérgicas hacia la corteza frontal. Cuando la secreción de glucocorticoides aumenta moderadamente y con carácter transitorio —como probablemente ocurre aquí—, la hormona potencia la liberación de dopamina.

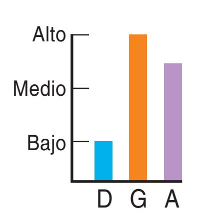
Supongamos ahora que la palanca está desconectada y que al pisarla no se evitan las descargas. La

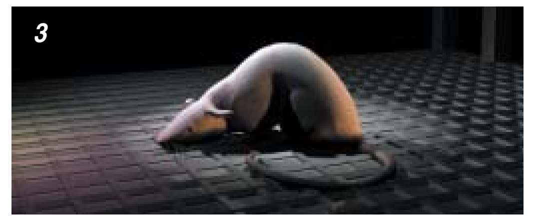




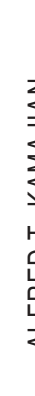








LA ANSIEDAD se convierte en depresión si el estrés se torna crónico y los niveles de dopamina (*D*), glucocorticoides (*G*) y adrenalina (*A*) cambian consecuentemente (*gráficos*). Si la rata sabe pisar una palanca para evitar una descarga, sentirá el placer de ese dominio (*1*). Si la palanca deja de funcionar, padecerá de ansiedad e intentará desesperadamente evitar la descarga (*2*). Como todo esfuerzo resultará inútil, la hipervigilancia se convertirá en pasividad y depresión (*3*).



rata padecerá un estado de hipervigilancia frenética; intentará desesperadamente recuperar el control pisando la palanca una y otra vez, pero no conseguirá parar las descargas. Esta es la raíz de la ansiedad y de las tentativas múltiples y desordenadas de afrontar la situación. Fisiológicamente, ese estado se caracteriza por la activación general del sistema nervioso simpático en respuesta a la proyección de adrenalina y noradrenalina desde el locus coeruleus, así como por un moderado aumento de la secreción de glucocorticoides.

A medida que las descargas continúen y la rata compruebe la inutilidad de sus intentos de control, se producirá una transición. La respuesta de estrés llegará a estar más dominada por los altos niveles de glucocorticoides que por la adrenalina y el sistema nervioso simpático, rectores en muy buena medida de la reacción inmediata de "lucha o huida". La química del cerebro irá asemejándose a la que caracteriza la depresión, se agotarán los neurotransmisores esenciales y el animal dejará de intentar controlar la situación. Habrá aprendido a quedarse desamparado, pasivo y hundido en sí mismo.

El estrés y los genes

No quiero dejar la impresión de que la ansiedad y la depresión se reducen a estrés. También hay importantes componentes genéticos en ambas patologías. Los receptores de dopamina, serotonina y glucocorticoides están genéticamente codificados. También lo están las enzimas que sintetizan y degradan estos mensajeros químicos, los succionadores que las extraen de las sinapsis, los factores de crecimiento, el BDNF por ejemplo, y así sucesivamente.

Sabemos, empero, que las influencias genéticas no son inevitables. Recordemos que el hermano gemelo monocigótico de un aquejado de un trastorno psiquiátrico grave sólo tiene el 50 por ciento de probabilidades de contraerlo. La genética parece afectar sobre todo a la vulnerabilidad, al modo en que el cuerpo y su cerebro reaccionan ante ciertos entornos, a la facilidad con que recuperan el equilibrio después del estrés.

La experiencia vital, desde muy pronto, opera también en la respuesta ante circunstancias estresantes. El grado de estrés que padece una rata durante la preñez influye en la cantidad de glucocorticoides que atraviesan la placenta y llegan al feto; esa exposición podrá luego alterar la estructura y función del hipocampo de la futura rata. Si separamos la recién nacida de su madre durante un largo período, presentará niveles más elevados de CRH al llegar a adulta. Seymour Levine nos lo ilustra con una cita de Faulkner: "El pasado no está muerto. Ni siquiera es pasado".

Es muy provechoso entender el papel del estrés en los trastornos psiquiátricos. Nos enseña que una herencia genética de ansiedad o depresión no condena a perpetuidad a quienes padecen esas enfermedades. Abre el camino hacia nuevas terapias que ayuden a millones de personas. Dado que existe una gradación continua entre la naturaleza biológica de esos trastornos y la de los aspectos "normales" de la emoción, los hallazgos descritos no sólo afectan a "ellos, con sus males", sino a la vida cotidiana de todos. Quizá lo más importante sea el imperativo social que los acompaña: encontrar caminos para curar un mundo en el que deben muchos hallarse siempre alerta y en guardia o sentirse en permanente desamparo.

Bibliografía complementaria

WHY ZEBRAS DON'T GET ULCERS. Robert M. Sapolsky. W. H. Freeman and Co., 1998.

THE END OF STRESS AS WE KNOW IT. Bruce McEwen, con Elizabeth Norton Lasley. Joseph Henry Press, Washington D.C., 2002.

BETTER THAN PROZAC. Samuel H. Barondes. Oxford University Press, 2003.

Evolución molecular dirigida

Al recrear en el laboratorio los procesos claves de la evolución —mutación, recombinación y selección—, se están preparando moléculas de nuevo cuño. Se condensan en meses o semanas los millones de años en que se mueve la escala temporal de la evolución

Miguel Alcalde

Cuando en 1831 Charles Darwin se embarcó en el *Beagle* para dar la vuelta al mundo y descubrir la riqueza de la vegetación de los Trópicos, los desiertos de la Patagonia, las montañas boscosas de la Tierra de Fuego o las islas del archipiélago de los Galápagos, no podía imaginar la repercusión de ese viaje en la historia de la ciencia. En el curso del mismo y a lo largo de los años siguientes fue desarrollando las ideas que cristalizarían en el libro *Sobre el origen de las especies*.

Su teoría de la evolución a través de la selección natural propugna la adaptación de los seres vivos al entorno mediante cambios minúsculos, aunque heredables, que se transmiten de generación en generación. Toda variante que confiera a un ser vivo una ventaja hace que ese individuo tenga mayor probabilidad de sobrevivir y transmitir dicha información a su descendencia. Se trata de la supervivencia del más apto. Pero Darwin no podía imaginar que, siglo y medio después, sus ideas no sólo seguirían vigentes, sino que servirían, además, de inspiración y modelo para uno de los principales desarrollos biotecnológicos desde el advenimiento de la ingeniería genética en el decenio de los setenta: la aparición de la evolución molecular dirigida o evolución en el tubo de ensayo.

Lo mismo en la naturaleza que en el laboratorio, la evolución procede de igual modo. Se parte de la existencia de variabilidad de rasgos a evolucionar. En la naturaleza, los caracteres se propagan a través de la reproducción sexual, que mezcla los genes en nuevas combinaciones. Mediante mutaciones se producen también cambios o innovaciones. Sobre esa variabilidad de rasgos opera, en efecto, la presión selectiva: conjunto de circunstancias o factores que priman unas características sobre otras. En una manada de antílopes, por ejemplo, sólo los más veloces sobrevivirán ante el acoso de los depredadores, para así transmitir sus genes a la siguiente generación.

En la evolución molecular dirigida, la variabilidad se promueve mediante mutaciones inducidas, recombinaciones del material genético o ambas. A continuación se escogen los mejores de la generación creada, se introducen de nuevo en el tubo de ensayo y se inicia otro ciclo de evolución, repitiendo este proceso tantas veces cuantas sea necesario, hasta que se consiga la proteína con las cualidades buscadas. Suelen ser éstas la estabilidad a alta temperatura o en medios no convencionales, mayor eficiencia, mejor actividad catalítica y otras.

Entre la evolución en la naturaleza y la evolución *in vitro*, media, sin embargo, una diferencia importante. La evolución natural no cursa en un sentido prefijado. Los episodios de cambio ocurren de forma espontánea durante la reproducción y la lucha por la supervivencia. En los experimentos de evolución *in vitro* hay un objetivo definido; además, los pasos fundamentales —mutación, recombinación y selección— se hallan sometidos al control del investigador.

Interés de la evolución dirigida

Se está aprovechando el poder de la evolución para idear nuevos medicamentos y sustancias químicas que, probablemente, nunca se crearían en la naturaleza. Una labor que reduce a días o meses lo que, al paso de la evolución natural, se tardaría millones de años. Por evolución dirigida se han obtenido ya anticuerpos y, sobre todo, enzimas. Se espera que estos biocatalizadores, muy selectivos y presentes en todos

2.ª generación

3.ª generación

1.ª generación

4.ª generación

Charles Darwin (1809-1882)

Evolución natural — Miles de millones de años

ESCALA TEMPORAL

Evolución dirigida — Semanas o meses

1. CHARLES DARWIN estaría de acuerdo. La naturaleza presiona a las especies hacia la diversificación mediante un proceso de adaptación, que nosotros asociamos con mutaciones al azar. La mayoría de las mutaciones son letales o neutras, pero hay un número pequeño que son adaptativas; confieren a los organismos que las poseen una mayor capacidad para desenvolverse. La descendencia de los más adaptados promoverá la sustitución de unas especies por otras. Después de millones de años de esta selección natural, emergerán especies nuevas. La evolución dirigida por el hombre emula ese proceso, si bien circunscrito a genes determinados que darán lugar a nuevas proteínas.

los seres vivos, podrán, tras su evolución en el laboratorio, sintetizar productos de nuevo diseño y actuar bajo condiciones impensables en un entorno celular. Entre los pioneros en esa línea de investigación destaca Frances H. Arnold, del Instituto de Tecnología de California.

En el comercio se vende ya uno de los primeros productos desarrollados por esa vía: una enzima añadida a los detergentes de lavadoras para eliminar las manchas de grasa. Tras ese comienzo, se fabrican hoy una amplia gama de productos menos lesivos para el ambiente, así como familias enteras de medicamentos para la lucha contra el cáncer y otras enfermedades.



El equipo de Dane Wittrup, del Instituto de Tecnología de Massachusetts, ha desarrollado, mediante sólo cuatro ciclos de evolución dirigida, un fragmento de un anticuerpo que se une a su antígeno con una fuerza 10.000 veces superior que en el caso del anticuerpo normal. Wittrup espera que estas mejores uniones de los anticuerpos puedan aplicarse algún día en la lucha contra el cáncer. Si al agente asesino de la célula lo ligamos a un anticuerpo que se una específica y estrechamente a las moléculas exclusivas de células cancerosas, podríamos limpiar el cáncer sin dañar los tejidos sanos. Por su parte, el grupo de Lawrence A. Loeb, de la Universidad de Washington, está preparando por evolución dirigida una superenzima protectora de las células normales frente a los efectos de la quimioterapia.

Abundan los ejemplos. En Ixsys, una empresa de biotecnología de San Diego, se trabaja en la preparación de anticuerpos capacitados para bloquear la angiogénesis en tumores. Se ha superado ya con éxito la

prueba en humanos de la primera generación de anticuerpos, llamada Vitaxin. Empleando la evolución dirigida para producir miles de variantes de los anticuerpos, la compañía ha creado una segunda generación de mutantes que se unen más estrechamente a sus antígenos y es 2000 veces más potente que el compuesto madre del que procedía. Se muestra, además, eficaz en otras enfermedades que afectan a los vasos sanguíneos, como la artritis reumatoide o la arteriosclerosis coronaria. Aparte de estas aplicaciones médicas, es en el campo de la biocatálisis donde la evolución dirigida ha supuesto una auténtica revolución.

COMPUESTO	APLICACION	COMPAÑIA
ANTICUERPO VITAXIN	Medicamento contra el cáncer	Ixsys
PROTEINA DE SANGRE	Substituto sanguíneo	Diversa
SUPRESOR DE TUMORES P53	Medicamento contra el cáncer	Universidad de Texas
INTERFERON ALFA	Fármaco antivírico	Maxygen
RECEPTOR DE CELULAS T	Medicamento para la artritis	Universidad de Illinois
ENZIMA INDUSTRIAL	Pilas de combustible	Oficina de Investigación Naval, EE.UU.
LIPOLASA	Detergente para lavadoras	Novo Nordisk
SUBTILISINA	Detergente para lavadoras	Maxygen/Novo Nordisk
PEROXIDASA	Detergente para lavadoras	Novo Nordisk (Novozymes, A/S)

2. ALGUNAS DE LAS INVESTIGACIONES y aplicaciones recientes de la evolución dirigida.

Arnold y su grupo se han centrado en la evolución de enzimas para su uso en síntesis química. Se proponen producir catalizadores limpios, altamente selectivos, que comportarán la desaparición de subproductos tóxicos y de procesos energéticamente dispendiosos. Arnold no se ciñe a una sola enzima, sino que explora la evolución de vías metabólicas completas. Así se ha logrado que una simple bacteria sea capaz de sintetizar carotenoides, las moléculas responsables, por ejemplo, del color naranja de las zanahorias.

La compañía danesa Novo Nordisk, dedicada a la producción de enzimas industriales, colabora con la firma californiana Maxygen para mejorar el diseño de subtilisina, cuyo rango de aplicación se extiende desde la alimentación hasta el procesado del cuero pasando por aditivos biológicos en los detergentes de lavadoras. Tan importante es la subtilisina, que se han explorado y patentado cada uno de sus componentes. En los laboratorios de Maxygen, se han mezclado las secuencias de ADN de 26 subtilisinas, cada una de diferente especie bacteriana, recombinándolas. En seis semanas se exploraron 654 generaciones y se identificaron nuevas versiones que fueron cuatro veces más robustas, no sólo a altas temperaturas, sino también en soluciones básicas u otros solventes desestabilizantes.

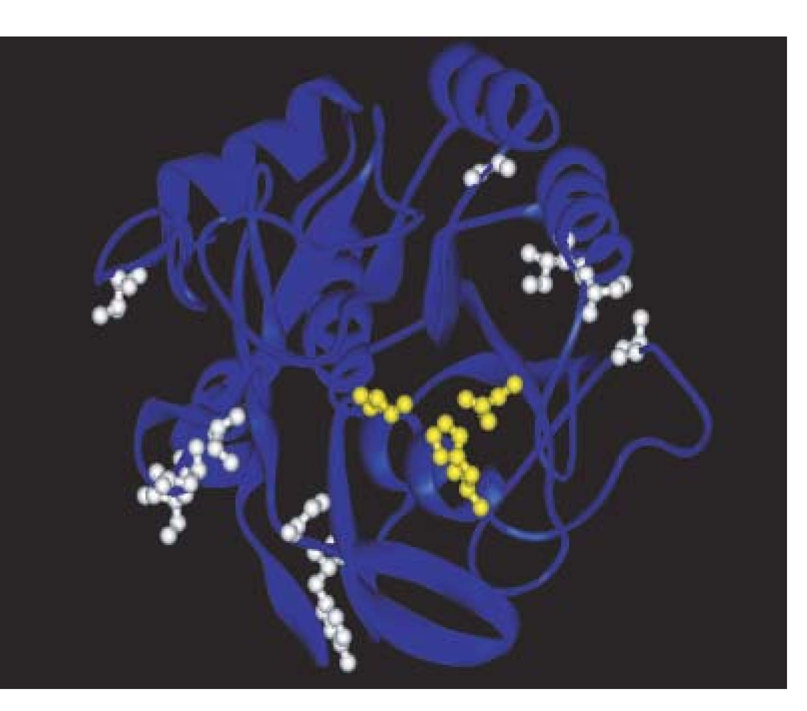
Otra compañía, Diversa, anda a la búsqueda de microorganismos aislados de ambientes extremos, desde los helados polos hasta las fosas termales de los fondos marinos. Piensan que las enzimas que operan en condiciones extremas constituyen el mejor punto de partida para dirigir su evolución con fines industriales. Diversa dispone de más de un millón de cepas microbianas en su biblioteca. Esto significa que tienen millones de genes procedentes de cepas naturales por estudiar. En colaboración con ZymeQuest, Diversa investiga la evolución dirigida de enzimas que eliminen los factores que determinan el tipo sanguíneo en la superficie de los glóbulos rojos. Se trata de cambiar los tipos sanguíneos A y B hacia el tipo 0, el donante universal. Pero, ¿cómo se originó esta metodología? ¿Qué caminos llevaron a su desarrollo?

El problema del diseño racional

La selección natural, en su intervención sobre poblaciones durante largos períodos de tiempo, ha generado un vasto número de proteínas, idóneas para

ENZIMA	PROPIEDAD EVOLUCIONADA
Aminoaciltransferasa p-nitrobencil-esterasa Citocromo P_{450}monooxigenasa	AUMENTO DE LA ACTIVIDAD
Lacasa Subtilisina *p*-nitrobenzil-esterasa	AUMENTO DE LA TERMOESTABILIDAD
Subtilisina p-nitrobencil-esterasa Cloroperoxidasa	AUMENTO DE LA ACTIVIDAD EN PRESENCIA DE DISOLVENTES
Galactoxidasa Atrazina hidrolasa Timidina quinasa Alquil-transferasa Lipasa Aspartato aminotransferasa Dioxigenasa Citocromo P_{450} monooxigenasa	ALTERACION DE LA ESPECIFICIDAD DE SUSTRATO
Lipasa Esterasa Transaminasa	AUMENTO DE LA ENANTIOSELECTIVIDAD
Proteína verde fluorescente Subtilisina E Lacasa Peroxidasa de rábano Galactoxidasa	AUMENTO DE LA EXPRESION GENICA

3. PRINCIPALES ENZIMAS objeto de evolución dirigida.



4. UNA SUBTILISINA creada por evolución dirigida para trabajar en disolventes orgánicos. Las sustituciones de aminoácidos —en blanco— que incrementan sus propiedades aparecen en regiones superficiales de la enzima, muy alejadas de las zonas críticas responsables de su funcionamiento (*amarillo*). Vemos aquí un ejemplo palmario de cómo el diseño irracional no atiende a modelos mecanicistas o tridimensionales. Estos, al ser estudios basados en estructuras cristalinas, no reflejan la flexibilidad y plasticidad de las proteínas.



funciones biológicas. Cuando intentamos utilizar estas específicas máquinas moleculares para nuevas tareas —desde servir como catalizadores industriales hasta su empleo como aditivos para detergentes de lavadoras—, encontramos que a menudo son poco adecuadas. Por una razón poderosa. En el curso de la evolución las proteínas han alcanzado un grado máximo de optimización en su especialización para tareas biológicas concretas. Hay una clara discrepancia entre lo que la naturaleza ha creado y lo que nosotros queremos.

La mayoría de los esfuerzos empeñados en diseñar enzimas para acomodarlas a ciertas aplicaciones se han dado en el marco del diseño racional, una técnica nacida en los años ochenta. Para crear una nueva enzima hay que empezar por estudiar la estructura tridimensional de la proteína de partida. Luego, debemos modificarla mediante mutaciones seleccionadas en el gen que la codifica. Así se van identificando y sustituyendo los aminoácidos responsables de las propiedades fundamentales, tales como la preferencia por el sustrato enzimático, la estabilidad o la actividad en medios no naturales.

Ahora bien, puesto que las proteínas están diseñadas para funciones específicas, resulta a menudo mucho más fácil dañarlas que mejorarlas. E incluso si tenemos éxito en la mejora de una propiedad (por ejemplo, en el aumento de la estabilidad) es con frecuencia imposible predecir el coste de otras (por ejemplo, la actividad catalítica). Por todo ello, la comprensión y mejora de una enzima mediante este método puede tardar años, afirmación que también cabe predicar de un pequeño número de enzimas para las cuales se dispone de una considerable cantidad de datos relativos a su estructura y función.

El diseño “irracional” de biocatalizadores

Ante las limitaciones del diseño racional de enzimas, comenzó, a principios de los años noventa, la investigación en torno a la idea de evolución dirigida de biocatalizadores. La evolución en tubo de ensayo es rápida y nos permite conseguir la enzima deseada sin tener que gastar años y años intentando comprender los principios que hay detrás de la mejora. Los cambios al azar introducidos que incrementan el potencial de la enzima pueden aparecer en zonas muy alejadas de las regiones que en principio se consideraban cruciales para la actividad o el rasgo en cuestión.

¿Cómo funciona la evolución dirigida? ¿Qué pasos se deben seguir? ¿Con qué herramientas contamos? La mayoría de los atributos de las enzimas —constantes cinéticas, estabilidad, actividad catalítica, actividad hacia nuevos sustratos, selectividad, perfiles de inhibición y nivel de expresión en huéspedes heterólogos— son propiedades sujetas a evolución.

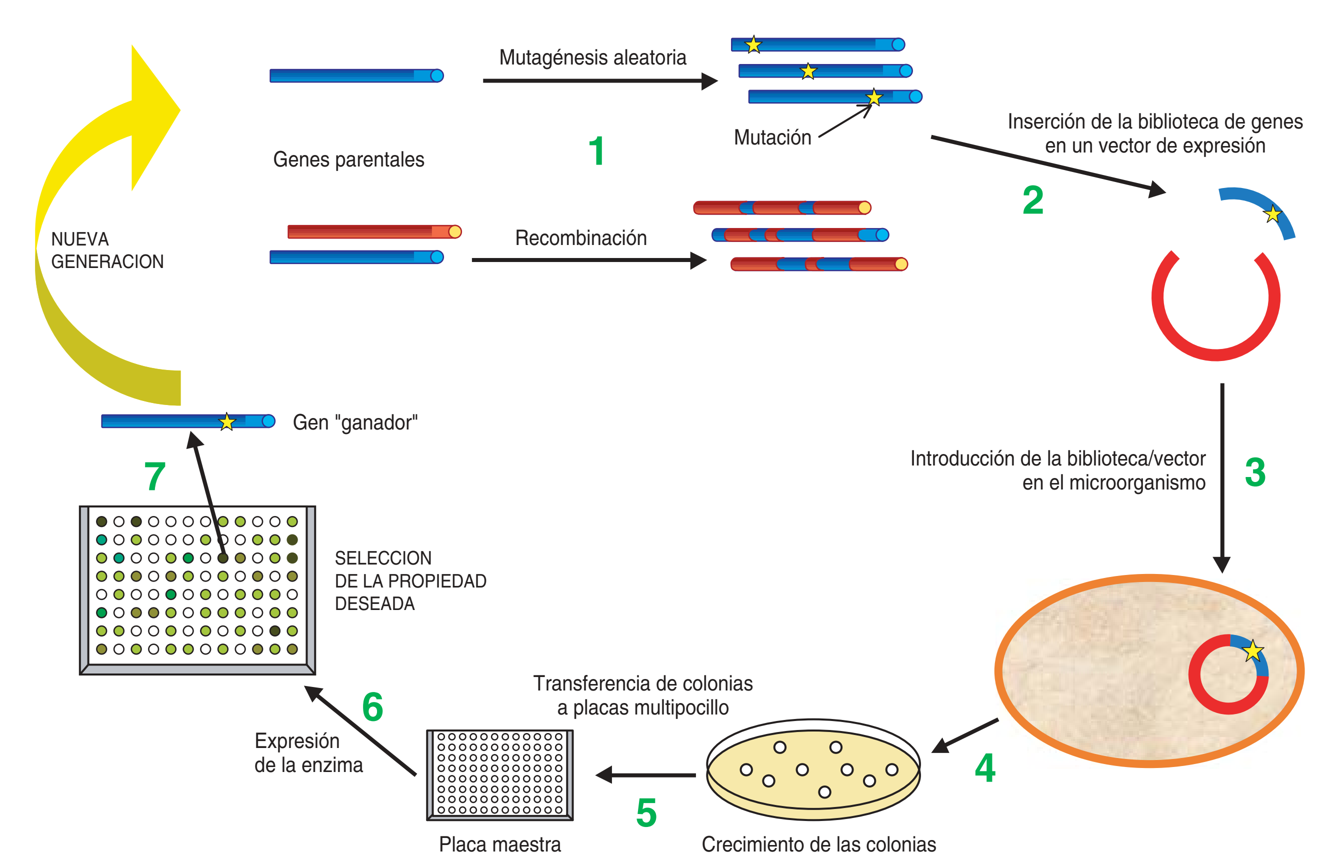
Para culminar con éxito una evolución dirigida se requieren cuatro condiciones. En primer lugar, la función (estabilidad, actividad, etc.) que se desea conseguir debe ser físicamente factible; en segundo lugar, la función debe ser biológica o evolutivamente posible, es decir, que las mutaciones introducidas se traduzcan en mejoras en la propiedad buscada; tercero, es necesario fabricar bibliotecas de mutantes de una complejidad suficiente para que contengan las mutaciones beneficiosas poco habituales, lo que lleva implícito la expresión funcional en un organismo adecuado; y cuarto, se ha de disponer de un método rápido de detección que refleje la función deseada.

En un típico experimento de evolución dirigida, se introducen en microorganismos unicelulares (bacterias o levaduras) una biblioteca o conjunto de secuencias de ADN creadas por mutagénesis, recombinación o ambas, a partir del ADN parental, de suerte que cada célula reciba una sola versión de la secuencia genética.

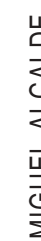
En la colonia, cada célula transcribe el ADN que ha aceptado albergar y lo traduce en una enzima. Para buscar las actividades de interés, se inoculan los clones en microcultivos, compatibles con dispositivos analí-

El autor

MIGUEL ALCALDE investiga en el grupo de F. H. Arnold, del Instituto de Tecnología de California, sobre la creación de nuevos biocatalizadores mediante evolución dirigida. Antes había pasado ocho años trabajando en enzimología aplicada en el Instituto de Catálisis del CSIC (Madrid).



5. EXPERIMENTO CLASICO de evolución dirigida. (*1*) A partir de uno o varios genes parentales que codifican para la enzima de interés, se crea una biblioteca de variantes mediante mutagénesis aleatoria, recombinación o ambas. (*2*) Los genes de la biblioteca se insertan en el vector de expresión, que facilitará la síntesis de la enzima. (*3*) Se introducen los plásmidos en células de *E. coli* o de levadura. Cada célula acepta un plásmido (una célula, una secuencia génica). (*4*) Se cultivan las colonias, y (*5*) un robot multiinoculador transfiere las células de cada colonia a placas multipocillo. En los microcultivos se expresa la enzima, se aísla y se transfiere a una nueva placa, donde se somete la proteína a la presión selectiva deseada (altas temperaturas, disolventes orgánicos, etc). (*6*) Mediante robots multipipeteadores y lectores de placas se realiza la detección de los mejores mutantes. (*7*) Tras identificarlos, se extraen de la placa maestra y se vuelven a utilizar en un segundo ciclo de evolución.



ticos de alto rendimiento que permiten una rápida valoración de la actividad del biocatalizador. Se explora cada colonia mediante el seguimiento de las actividades catalíticas de interés bajo determinadas condiciones (altas temperaturas, disolventes orgánicos y otras).

En la etapa siguiente se aíslan los genes de las células que exhiben progresos en la propiedad deseada. Servirán para crear una nueva biblioteca de secuencias de ADN en la siguiente generación de biocatalizadores. Mediante la repetición de este ciclo se consigue la rápida acumulación de cambios beneficiosos. De ese modo, la evolución en tubo de ensayo avanza hacia el objetivo prefijado en un intervalo temporal de semanas o meses.

Evolución asexual: la mutagénesis aleatoria

Obtener una enzima con una nueva característica no es tarea fácil. En efecto, el espacio de la secuencia proteica es enorme. Con 20 aminoácidos fundamentales, en una proteína de 300 aminoácidos hay 5700 maneras de cambiar un aminoácido, 16 millones de formas de cambiar dos, y 30 millones de cambiar tres. Se trata también de un espacio multidimensional. Por último, si las mutaciones beneficiosas son poco frecuentes, lo son mucho menos las combinaciones de mutaciones beneficiosas. De ahí que se prefiera una estrategia evolutiva en la que los pasos son pequeños, de una sola sustitución de aminoácido en cada generación. Una estrategia en la que se irán acumulando las mutaciones beneficiosas para adquirir la función deseada, generación tras generación.

Existen diversos métodos para provocar mutaciones puntuales al azar —mutagénesis aleatoria— en el gen de la enzima abordada. Uno de los más empleados se apoya en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP); de ahí su nombre: RCP propenso a error (*error prone PCR*). Consiste en introducir deliberadamente fallos en dicha técnica de copia y multiplicación de secuencias de ADN. Al proceder así, muchas de las copias procedentes del ADN molde incluirán errores, que terminarán por manifestarse en la enzima. Este conjunto de genes mutados, procedentes del parental, constituye una biblioteca.

En el RCP propenso a error importa sobre todo la frecuencia de la mutación, que representa el número

medio de mutaciones por gen. Gracias a la robustez del método, la frecuencia de mutación puede controlarse con gran precisión mediante el ajuste de la concentración de $MnCl_2$ en la mezcla de reacción. El manganeso afecta al funcionamiento de la ADN polimerasa encargada de multiplicar el gen parental; por ello favorece la introducción de errores en las copias. Recientemente se han desarrollado nuevas técnicas de mutagénesis aleatoria, entre ellas la de la mutazima, una ADN polimerasa que introduce, por sí misma, mutaciones durante el proceso de replicación del ADN. En este caso, la frecuencia de error depende sólo de la concentración de ADN parental que se usa en la reacción de RCP. A mayor concentración de ADN, menor intervalo de error, y viceversa.

Evolución sexual: la mejora molecular

La acumulación de puntos de mutación constituye un mecanismo sutil y eficaz. Pero la naturaleza nos ofrece también otras formas de crear diversidad molecular sobre la que pueda operar la evolución. Cuando se promueve la evolución de una enzima mediante generaciones secuenciales de mutagénesis aleatoria, se escoge el mejor mutante identificado de la generación para que actúe como parental en la generación siguiente. Sin embargo, a veces es necesario tener que dejar a un lado otros mutantes potencialmente buenos. Las mutaciones beneficiosas deben ser redescubiertas en futuras generaciones para que puedan incorporarse. La detección final de mutantes mejorados es un proceso lento. Nos hallamos, además, ante un procedimiento que no está exento de mutaciones perjudiciales, que pueden limitar la adaptación. Por tanto, si las mutaciones aleatorias inducidas presentan esos inconvenientes, ¿por qué no mezclar los genes —como la naturaleza hace en la reproducción sexual— para conseguir nuevas combinaciones?

Mediante recombinación de los mejores genes parentales podríamos crear bibliotecas que combinan las mejores mutaciones y que permitan una rápida acumulación de mutaciones beneficiosas, a la vez que se eliminarían cualquier otra que no lo fuera.



MIGUEL ALCALDE

6. CIENTIFICOS DE CALTECH evolucionan biocatalizadores para su aplicación en descontaminación y en la industria química. (*1*) Robot inoculador con cámara digital incorporada. En pocos minutos, su brazo mecánico transfiere miles de colonias a placas multipocillo. (*2*) Con la ayuda del robot multipipeteador pueden explorarse cientos de estas placas. (*3*) Para buscar la característica mejorada se emplean lectores de placas acoplados a sistemas de tratamiento de datos. (*4*) Acabada la exploración, se escogen los más convenientes de cada generación (en este caso los de color verde intenso), se aíslan sus genes y se comienza una nueva generación.

"BARAJADO" del ADN

Genes parentales

ADNasa

Digestión aleatoria del ADN parental

ADN polimerasa

RCP

StEP

Cebadores

Genes parentales

Fragmentos cortos de ADN creados por ciclos cortos de hibridación y extensión

Tras la desnaturalización, los fragmentos se hibridan aleatoriamente con los genes parentales continuando su extensión

Repetición de los pasos de desnaturalización y extensión del ADN para conseguir genes completos

"BARAJADO" *in vivo* del ADN

Genes parentales

Introducción de los fragmentos parentales, junto con un plásmido linearizado, en la célula de levadura

Plásmido linearizado

7. ALGUNOS METODOS de recombinación del ADN. En el "barajado" del ADN se crean bibliotecas génicas mediante recombinación homóloga de genes parentales relacionados. Se supone aquí la formación de nuevos genes que determinan proteínas quiméricas. En un solo paso pueden mezclarse genes de múltiples parentales e incluso de diferentes especies. En el StEP no es necesario fragmentar y reensamblar los genes. Se desarrolla una reacción de RCP que contiene los genes parentales escogidos; procede con múltiples ciclos cortos, hasta que los cebadores se extienden para formar un producto de longitud completa. Tanto el StEP como el barajado de ADN son métodos de recombinación *in vitro* que requieren como última etapa la inserción del gen quimera en un vector de expresión mediante el empleo de unas enzimas ADN ligasas. La recombinación *in vivo* acometida en células de levadura hace uso de la maquinaria celular para mezclar los productos génicos e insertarlos en el vector de expresión.



Aunque comparte ciertas semejanzas conceptuales con la mejora tradicional de especies vegetales y animales, esta mejora o cría molecular goza de notables ventajas. En la mejora vegetal y animal se procede a partir de sucesivas recombinaciones de los genomas de los dos progenitores. Para la cría molecular, podemos valernos de uno o muchos progenitores. Además, en las prácticas de mejora tradicionales se obtiene de cada cruce una sola generación, de prole muy restringida. En el caso de las enzimas, se presentan combinaciones de generaciones en número virtualmente ilimitado, cuyo nivel de diversidad viene condicionado por el diseño del proceso de detección. Por último, la mejora de especies vegetales y animales está limitada por fuertes barreras filogenéticas (únicamente los individuos más estrechamente relacionados pueden cruzarse) y en ciclos temporales muy lentos (uno o dos ciclos por año). En el caso molecular, por el contrario, los genes de enzimas pertenecientes a especies diferentes pueden cruzarse sin dificultad y con rapidez; todo depende de cuánto se haya tardado en su identificación, aislamiento y recombinación.

En la evolución sexual contamos con numerosos métodos de recombinación *in vitro*. En 1994, Pim Stemmer introdujo el concepto de "barajado del ADN" *(DNA shuffling)*. Por tal se entiende la acción que consiste en cortar aleatoriamente, mediante enzimas, diferentes versiones del gen de la proteína a mejorar en pequeños fragmentos. Estos se mezclan luego y se fusionan en una reacción en cadena de la polimerasa. Resulta de ello un gen quimérico, híbrido, con propiedades no esperadas. Este método también permite eliminar las mutaciones perjudiciales o las neutras.

Por otro lado, mientras recombina aleatoriamente las secuencias homólogas de ADN, la técnica introduce nuevos puntos de mutación. De esta manera, la escasa frecuencia de error asociada con el barajado del ADN puede aprovecharse para aportar mutaciones puntuales durante la recombinación y evolución. Sin embargo, en el caso de que se comience con una sola secuencia parental, para generar la biblioteca de variantes puede ser preferible emplear RCP propenso a error bajo condiciones controladas. Si en el proceso

de detección se identifica más de un mutante con cualidades sobresalientes, pueden recombinarse las secuencias de éstos.

Arnold ha desarrollado dos métodos de recombinación aleatoria que no requieren la digestión enzimática de los genes parentales. El primero de ellos, el proceso de balanceo de la extensión del ADN (*S*taggered *E*xtension *P*rocess, StEP), se basa en la reacción de RCP, aunque con pasos muy cortos de hibridación y extensión. Gracias a estos ciclos breves la extensión (polimerización) de los cebadores —oligonucleótidos sintéticos que se usan para cebar la replicación del segmento de ADN— termina prematuramente, originándose productos truncados que se hibridan de nuevo aleatoriamente con las hebras parentales en el ciclo siguiente; de ese modo promueven la formación de secuencias recombinantes.

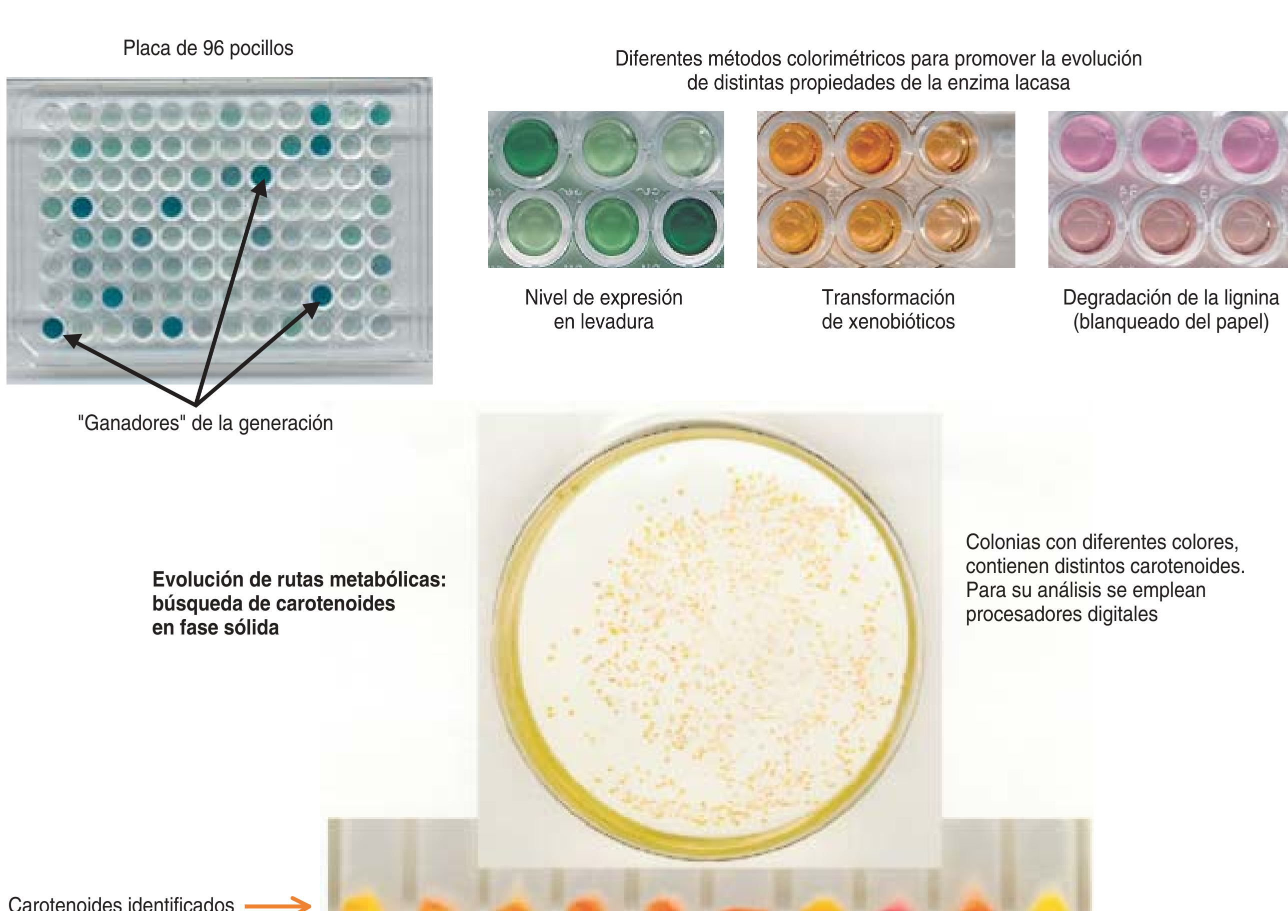
En el segundo método de Arnold, la recombinación aleatoria de los cebadores, se hibridan cebadores cortos aleatorios con el gen parental. Se polimerizan para crear fragmentos al azar que son apropiados para formar un gen completo. La longitud de los fragmentos puede controlarse mediante cambios en la concentración de los cebadores en la mezcla de reacción.

¿Qué decir de la recombinación del ADN *in vivo*? Con células de levadura de la cerveza (*Saccharomyces cerevisiae*) se consigue un alto nivel de recombinación. Basta con introducir en las células de levadura un vector linealizado y los fragmentos de RCP de los genes parentales; la maquinaria celular se encarga de reensamblar el ADN mediante recombinación homóloga. Sobre los demás métodos de recombinación *in vitro* éste presenta una ventaja importante: no requiere pasos adicionales para fusionar el material genético; de ello se encarga la célula, que hace uso de su metabolismo para generar nuestra biblioteca de genes mutados.

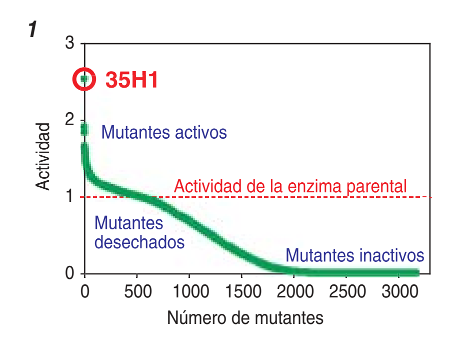
Métodos de detección de alto rendimiento

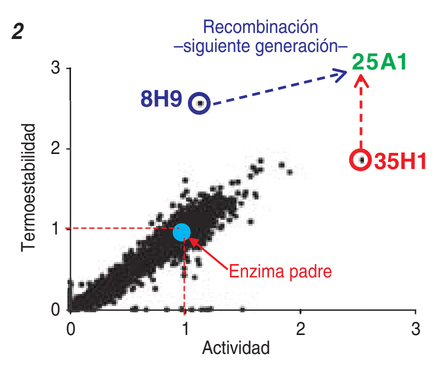
Si todo procede de acuerdo con lo esperado, el diseño mediante evolución dirigida produce resultados inmediatos. Una vez creada nuestra biblioteca de ADN, llega el momento de observar qué mutantes son los más adaptados a las condiciones que estamos imponiendo. De ahí el interés de disponer de un método eficiente de detección de las propiedades deseadas.

Las bibliotecas pueden ordenarse a tenor de un doble criterio: por selección o por exploración. En la selección, la enzima está ligada a la supervivencia del



8. EN LA EXPLORACION DE LA BIBLIOTECA suelen emplearse métodos colorimétricos o fluorimétricos. Si una enzima es muy versátil, así la lacasa, se pueden idear diferentes ensayos para la evolución en paralelo de cada una de sus propiedades.





9. EXPLORACION de una biblioteca de más de 3000 mutantes generada por RCP propenso a error. La gráfica 1 ilustra la evolución dirigida. Sólo unos pocos mutantes de cada generación se adaptan, como es el caso del mutante 35H1. Se convierten en los parentales de la generación siguiente. En la gráfica 2 se muestra la exploración conjunta de dos propiedades: la termoestabilidad y la actividad catalítica. El mutante 35H1, de gran actividad, puede recombinarse en la siguiente generación con el mutante 8H9, de aumentada termoestabilidad. De ello resulta 25A1, una enzima que viene a triplicar el grado de actividad y termoestabilidad que presentaba la molécula parental de la primera generación.

MIGUEL ALCALDE

huésped; sólo aquellos organismos que posean la característica deseada se desarrollarán y sobrevivirán. La selección puede ser un mecanismo de exploración muy eficiente, permitiendo una exhaustiva búsqueda en la biblioteca de 10^6 o más variantes. Pero esconde un grave inconveniente: la proteína de interés no puede desacoplarse de su función biológica.

La exploración (screening) constituye el método más flexible de detección en los experimentos de evolución dirigida. Podemos establecer las condiciones del ensayo. Además, la exploración acostumbra realizarse en un contexto muy próximo al que se emplea en la valoración de la enzima (colorimétrico o fluorimétrico), con lo que su instalación es bastante rápida. Las condiciones de exploración deben asegurar que puedan medirse los pequeños aumentos esperados debido a sustituciones exclusivas en la secuencia de la proteína; lo que se logra mediante el ajuste de las condiciones de ensayo hacia el punto donde la actividad de la enzima parental esté cerca del límite de detección más bajo. Las mejoras sobre el tipo nativo o parental deberán entonces manifestarse; cuando la actividad del tipo nativo se halla no cerca, sino por debajo del limite de detección, las pequeñas mejoras no son cuantificables. La desventaja del método reside en que el tamaño de la biblioteca que puede explorarse es limitado, normalmente hasta 10^4 variantes, aunque con el empleo de robots puede incrementarse el número de 10 a 100 veces.

Durante años, el diseño de biocatalizadores ha sido más un arte que una ciencia. Pero las cosas están cambiando. Con los métodos de evolución *in vitro* disponibles se logran biocatalizadores en un tiempo razonable. El avance que habrá de producirse en la miniturización y automatización de los métodos de detección de alto rendimiento, acelerarán la aceptación y expandirán las aplicaciones de la biocatálisis. Mientras tanto, en el tubo de ensayo continuarán los experimentos de evolución dirigida de hidrolasas (esterasas, lipasas, proteasas y deshalogenasas) y otras enzimas industriales.

Bibliografía complementaria

LA TEORÍA DE LA EVOLUCIÓN. J. Maynard Smith. Ed. Hermann Blume; 1975.

ESTABILIDAD DE LOS BIOCATALIZADORES. F. J. Plou, M. Alcalde y A. Ballesteros. *Investigación y Ciencia*, vol. 273, págs. 46-55, junio 1999.

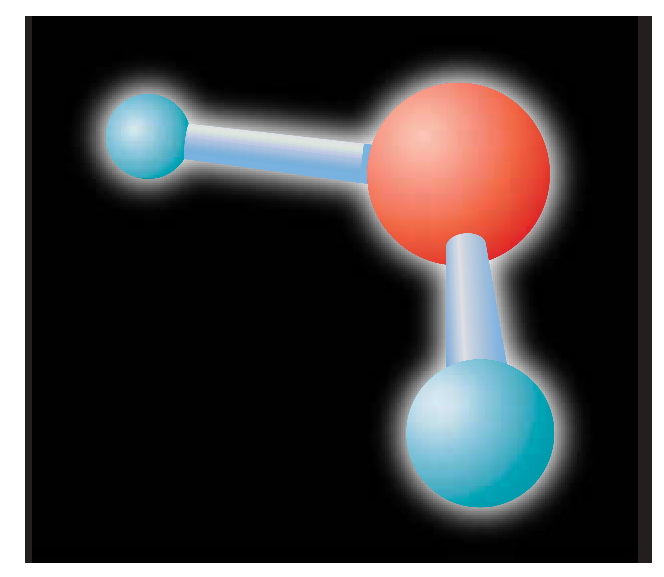
COMBINATORIAL AND COMPUTATIONAL CHALLENGES FOR BIOCATALYST DESIGN. F. H. Arnold. *Nature*, vol. 409, págs. 253-257, 11 de enero de 2001.

Agua en el cosmos

No sólo hay agua en la Tierra o en Marte. Molécula abundante en el universo, de sus emisiones se valen los astrónomos para estudiar diversos objetos en el espacio

Luis F. Rodríguez y Yolanda Gómez

Dada su relación con la vida, la presencia de agua en el cosmos interesa no sólo a los científicos, sino también al público en general. Los astrónomos cuentan con poderosas técnicas y telescopios muy sensibles que les han permitido detectar a esta molécula en diversos entornos, desde los planetas de nuestro sistema solar hasta las remotas galaxias.



1. EL AGUA es una molécula formada por dos átomos de hidrógeno (*representados por las esferas azules*) y uno de oxígeno (*representado por la esfera roja*).

LUIS F. RODRIGUEZ Y YOLANDA GOMEZ

La existencia de los seres humanos resulta impensable sin agua. Indispensable para transportar y asimilar los nutrientes en la sangre, constituye el 60 % de nuestro peso corporal. Una persona puede vivir más de 40 días sin comida, pero sólo unos 5 días sin agua. Se hace, pues, inevitable asociar la vida al agua. En la Tierra, el agua se presenta en sus tres estados clásicos: sólido, líquido y gaseoso.

Pero, ¿existe en otras partes del universo? Después de todo, el agua es una molécula sencilla, el H_2O, formada por dos átomos de hidrógeno y uno de oxígeno (*véase la figura 1*). El hidrógeno constituye el elemento más común en el universo. El oxígeno abunda también; en realidad, se trata del elemento más abundante después del hidrógeno y el helio: hay aproximadamente un átomo de oxígeno por cada mil de hidrógeno. Por consiguiente, cabría pensar que, si se dan las condiciones adecuadas, estos dos últimos átomos se unirían para formar agua.

¿Agua en la Luna?

Nuestro satélite es el primer cuerpo celeste que viene a la mente. Los humanos ya hemos puesto el pie allí. Hubo gran revuelo cuando, en 1996, la nave espacial *Clementina* y en 1998 el *Explorador Lunar* aportaron datos que sugerían la presencia de pequeñas cantidades de hielo

en algunos cráteres, mezclado con material de la superficie lunar. El *Explorador Lunar* había inferido la presencia del hielo bajo la superficie de nuestro satélite mediante el estudio de los neutrones que se producen cuando los rayos cósmicos (partículas que viajan por el espacio a velocidades cercanas a las de la luz) chocan con la Luna. Si hubiese mucho hielo bajo la superficie lunar, el hidrógeno de este hielo absorbería fuertemente a los neutrones generados por los rayos cósmicos. Así, una reducción en la emisión de neutrones implicaría la presencia del hielo.

¿Cómo habría logrado permanecer este hielo en las inclementes condiciones lunares? La luz del Sol fundiría el hielo en agua. Puesto que la Luna no tiene atmósfera, la falta de presión haría que esta agua se transformara en vapor. Por último, la baja gravedad de la Luna no podría impedir que el vapor de agua se perdiera por el espacio exterior.

Para explicar la presencia de hielo cabría aducir que, en los polos de la Luna, hay cráteres con regiones que han estado siempre a la sombra, protegidas de los rayos del Sol. Visto desde los polos de la Luna, el Sol siempre se halla muy bajo en el horizonte y sus rayos no llegan a las partes internas de los cráteres. El hielo podría conservarse miles de millones de años en semejantes condiciones.

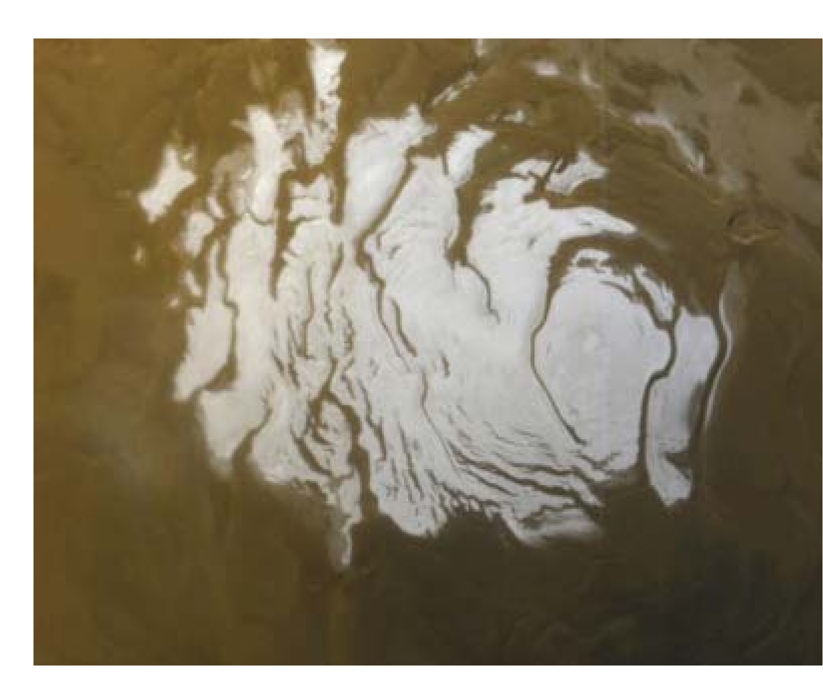
La posible presencia de agua en la Luna reviste una importancia crucial para su futura exploración y colonización. En el marco de las altísimas inversiones que requieren los viajes espaciales, cuesta aproximadamente lo mismo transportar un litro de agua a la Luna que lo que cuesta un kilo de oro en la Tierra.

Para sondear la existencia de hielo en el satélite, la NASA decidió estrellar intencionadamente el *Explorador Lunar* contra una de las regiones permanentemente sombreadas. La nave espacial, con un peso de 150 kilos, permaneció en órbita alrededor de la Luna a lo largo de un año, estudiándola. La colisión ocurrió el 31 de julio de 1999. Para seguir el choque, entraron en acción más de una docena de telescopios instalados en la Tierra. Se realizaron observaciones muy finas para buscar emisiones del hidroxilo (OH, una molécula que se produce cuando, por la explosión de un choque, la molécula de agua pierde uno de sus dos átomos de hidrógeno). Para nuestro infortunio, no se detectaron tales emisiones; la existencia de hielo en la Luna quedó sin confirmación. Cabe la posibilidad de que la región donde cayó la nave no tuviera hielo. Habrá que esperar futuras exploraciones directas de estos cráteres para resolver el enigma.

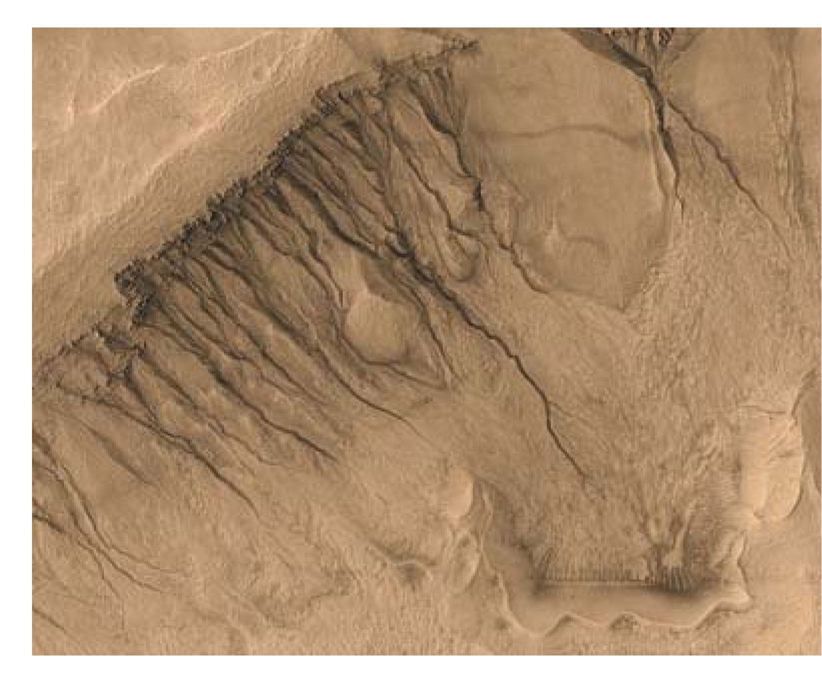
Agua en Marte y en otros cuerpos del sistema solar

Donde sí es seguro que hay hielo es en los polos de Marte. Varias misiones espaciales han fotografiado estas regiones congeladas (*véase la figura 2*), formadas principalmente por dióxido de carbono congelado (lo que llamamos "hielo seco"), aunque se da también una pequeña parte de agua sólida. Pese a no ser posible inferir la presencia de hielo a partir sólo de las fotografías, sí está a nuestro alcance hacerlo en combinación con estudios de la radiación infrarroja emitida y reflejada por esas zonas.

Se sabe, asimismo, que la atmósfera marciana, con una presión doscientas veces menor que la de nuestra atmósfera, aloja pequeñas cantidades de vapor de agua. Ahora no hay agua líquida en Marte, pues se trata de un planeta demasiado frío; sin embargo, la

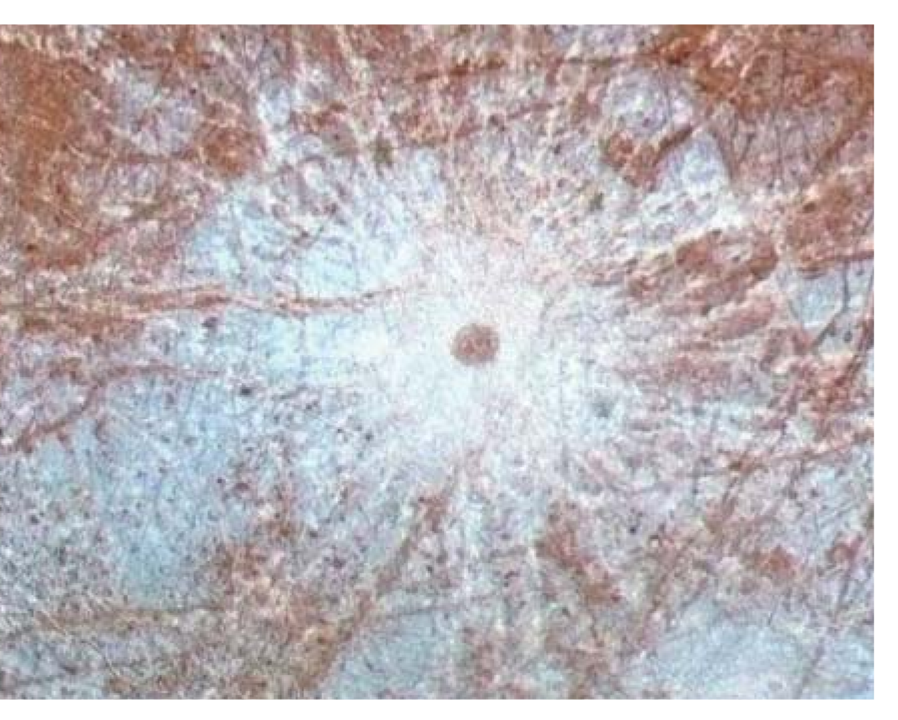


2. EL POLO SUR MARCIANO cubierto de hielos de dióxido de carbono y agua.



3. LA PRESENCIA DE CANALES y hondonadas en la superficie marciana sugiere que pudo haber existido agua líquida en el pasado.

LUIS F. RODRIGUEZ Y YOLANDA GOMEZ



4. IMAGEN DE LA SUPERFICIE DE EUROPA, uno de los satélites de Júpiter. Esta imagen fue tomada por la nave *Galileo* de la NASA.

existencia de hondonadas y canales en su superficie sugiere que la hubo en el pasado (*véase la figura 3*).

La posibilidad de que exista hielo en grandes cantidades en el subsuelo marciano ha despertado vivo interés. Su presencia facilitaría la exploración y colonización del planeta. En los tres últimos años, la misión *Odisea Marciana* de la NASA ha presentado indicios de grandes depósitos de hielo en el regolito marciano. Esta nave no amartizó, sino que orbita al planeta; por tanto, no detecta el agua directamente, sino el hidrógeno que presumiblemente se halla en las moléculas de agua.

Para obtener una prueba directa de la presencia de agua en Marte, la NASA envió el 10 de junio y el 7 de julio de 2003 sendos robots. A *Espíritu* y *Oportunidad*, que así se llaman, se les ha encargado la función de estudiar rocas y otros componentes de la superficie marciana para buscar pistas que nos den nueva información sobre la actividad hidrológica que pudo desarrollarse en el pasado. Esta misión exploratoria de Marte con robots (*Mars Exploration Rover Mission*) comenzará a enviar resultados, una vez que las naves lleguen a Marte en enero de 2004.

Se ha especulado también que otros cuerpos del sistema solar, como Europa —uno de los satélites de Júpiter (*véase la figura 4*)—, podrían albergar agua líquida bajo su superficie congelada. Hay rastros, además, de la presencia de agua en los meteoritos. Uno de ellos, que cayó en Texas en 1998, fue estudiado en detalle y se encontró que contenía gotas microscópicas de agua líquida (*véase la figura 5*), que quedó atrapada en los cristales componentes del meteorito. Como los meteoritos se formaron hace 4500 millones de años, junto con el Sol y los planetas, no deja de resultar maravilloso que estas pequeñísimas gotas de agua hayan estado atrapadas ahí todo ese tiempo.

Pero nuestro sistema solar es sólo un rincón del universo. Un rayo de luz que sale del Sol llega a la Tierra en ocho minutos; tarda, sin embargo, unos años en llegar a las estrellas más cercanas a nuestro Sol. ¿Existe agua en estas otras remotas estrellas o en sus alrededores? No es fácil contestar la pregunta, porque se trata de cuerpos muy alejados, de los que no podemos obtener fotografías que nos mostraran directamente nubes de vapor de agua, como en la Tierra, o casquetes de hielo, como en Marte.

Agua en las estrellas cercanas

A distancias tan remotas, hemos de conformarnos con analizar la luz y las otras radiaciones del espectro electromagnético que nos llegan de los lejanos astros. Afortunadamente, cuando se halla en estado gaseoso, el agua emite ondas de radio con una longitud característica de 1,35 centímetros, que pueden ser detectadas y estudiadas con los radiotelescopios terrestres. Más aún, esta emisión natural ocurre en el modo máser; dicho de otro modo: las señales pueden ser bastante intensas. Cuando una fuente emite en modo máser, un fotón inicial que pasa cerca de una molécula de agua que esté excitada al nivel adecuado, la estimula a emitir otro fotón. A su vez, ambos fotones estimulan sendas moléculas para que emitan. De ese modo, el número de fotones se multiplica exponencialmente al viajar por el gas que cons-

5. FOTOGRAFIA del meteorito con gotitas de agua atrapadas en sus cristales.

LUIS F. RODRIGUEZ Y YOLANDA GOMEZ

Los autores

LUIS F. RODRIGUEZ y YOLANDA GOMEZ se hallan adscritos al Centro de Radioastronomía y Astrofísica, de la Universidad Nacional Autónoma de México.

tituye la fuente. El proceso ocurre de manera continua, porque después de la desexcitación hay procesos de "bombeo" que hacen que la molécula se excite de nuevo.

En 1969 un grupo de astrónomos, encabezados por Charles Townes, detectó por vez primera emisión máser del vapor de agua en tres nubes cósmicas donde se están formando nuevas estrellas. El propio Townes había obtenido el premio Nobel de física unos años atrás, en 1964, por la construcción de los primeros máseres y láseres en el laboratorio.

Desde entonces, la emisión máser del vapor de agua se ha estudiado exhaustivamente, usando distintos radiotelescopios, como el Conjunto Muy Grande de Radiotelescopios ("Very Large Array"). En fecha reciente, y en un proyecto liderado por José María Torrelles, del Instituto de Ciencias del Espacio (CSIC) y del Instituto de Estudios Espaciales de Cataluña, realizado en colaboración con otros investigadores de España, México, Estados Unidos y Chile, utilizamos un nuevo y poderosísimo instrumento para estudiar, en todos sus pormenores, el vapor de agua en Cefeo A, una región de formación estelar a 2000 años-luz de la Tierra. El instrumento empleado, el sistema de radiotelescopios VLBA (siglas del nombre en inglés "Very Long Baseline Array"), está compuesto por 10 radiotelescopios, cada uno de 25 metros de diámetro, situados uno en Hawai, otro en St. Croix (Islas Vírgenes) y los ocho restantes en los Estados Unidos continentales.

La burbuja

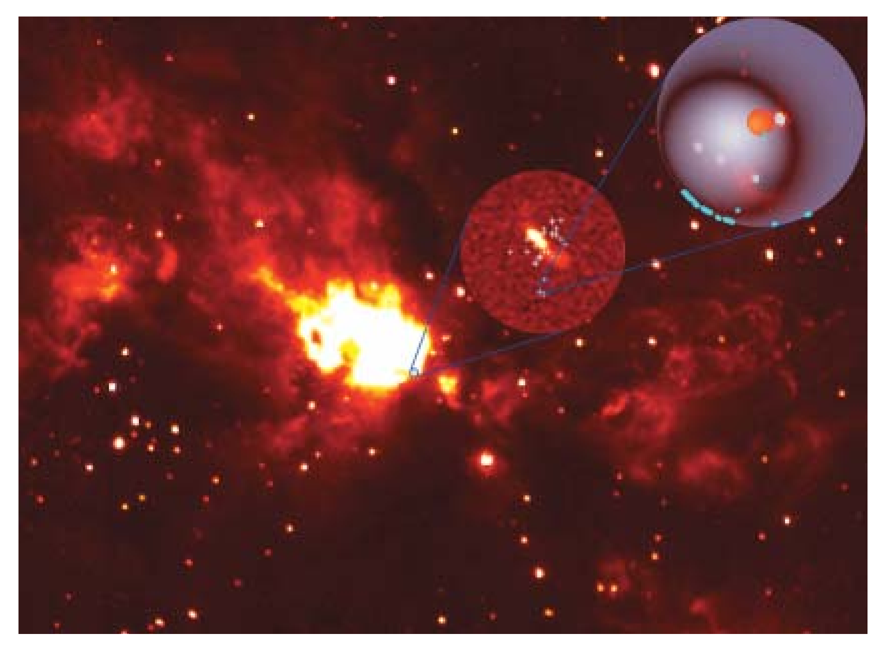
Los 10 radiotelescopios se dirigen por control remoto. Al operar de forma conjunta, se consigue una resolución angular (capacidad de distinguir detalles muy pequeños) 200 veces mejor que la que obtiene el Telescopio Espacial Hubble. El VLBA permitió descubrir una burbuja esférica de vapor de agua expelida por una protoestrella o embrión estelar en la región estudiada (*véase la figura 6*). De la burbuja llamó la atención su precisa geometría esférica; con anterioridad a esa observación se creía que las protoestrellas, si expulsaban gas, lo harían con geometría bipolar (o sea, en forma de dos chorros diametralmente opuestos). Carecemos todavía de una explicación de la burbuja, que se expande a una velocidad de 36.000 kilómetros por hora y tiene un tamaño de 18.000 millones de kilómetros, comparable al de nuestro sistema solar. El espesor de dicha estructura es sólo una centésima de su radio.

De acuerdo con las últimas observaciones astronómicas, en el centro de la burbuja reside una estrella muy joven, cuyas características empiezan a estudiarse. De hecho, la presencia de vapor de agua constituye un fenómeno común en la cercanía de las estrellas jóvenes. (La propia superficie de las estrellas alcanza una temperatura tal, que impide que el agua sobreviva ahí, por cuyo motivo sólo aparece en torno a la estrella.)

¿Qué decir de la forma de la burbuja? El grupo de Torrelles acaba de dar noticia de la presencia de un sistema de dos estrellas jóvenes, muy cercanas entre sí, una de las cuales muestra en el movimiento de sus máseres de agua la clásica geometría bipolar, mientras que la otra revela una geometría aproximadamente esférica. Este nuevo resultado indica que es improbable que la diferencia entre las dos geometrías se deba a las condiciones del medio a partir del cual se condensaron las estrellas; antes bien, responde a la disparidad de edades o a mecanismos que no conocemos.

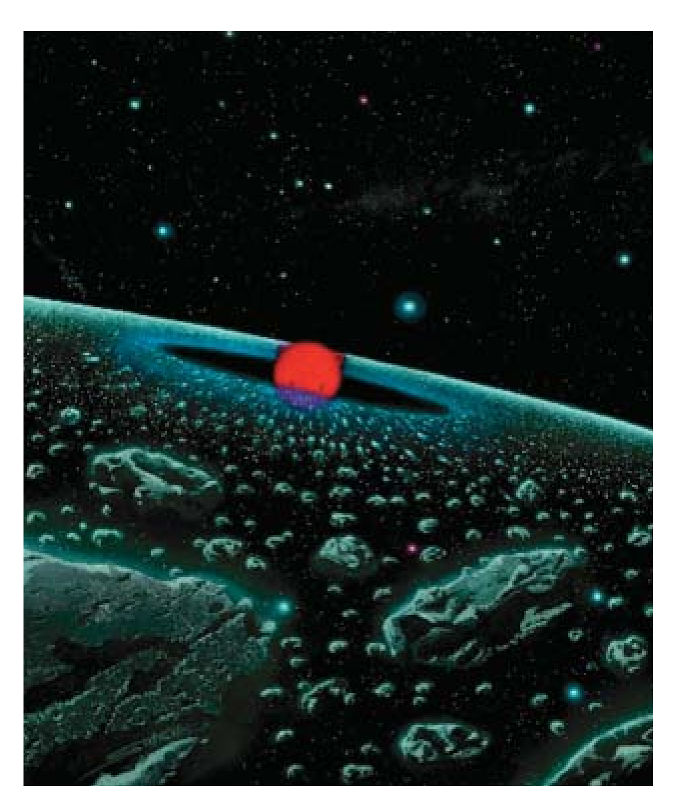
Agua y evolución estelar

A medida que va progresando el ciclo de la estrella, ésta va tornándose cada vez más caliente; no puede permanecer el agua en ella. Pese a todo, el astrónomo mexicano Pedro Sada ha encontrado, mediante observaciones infrarrojas, pequeñas trazas de vapor de agua en Betelgeuse, estrella de la constelación de Orión, y

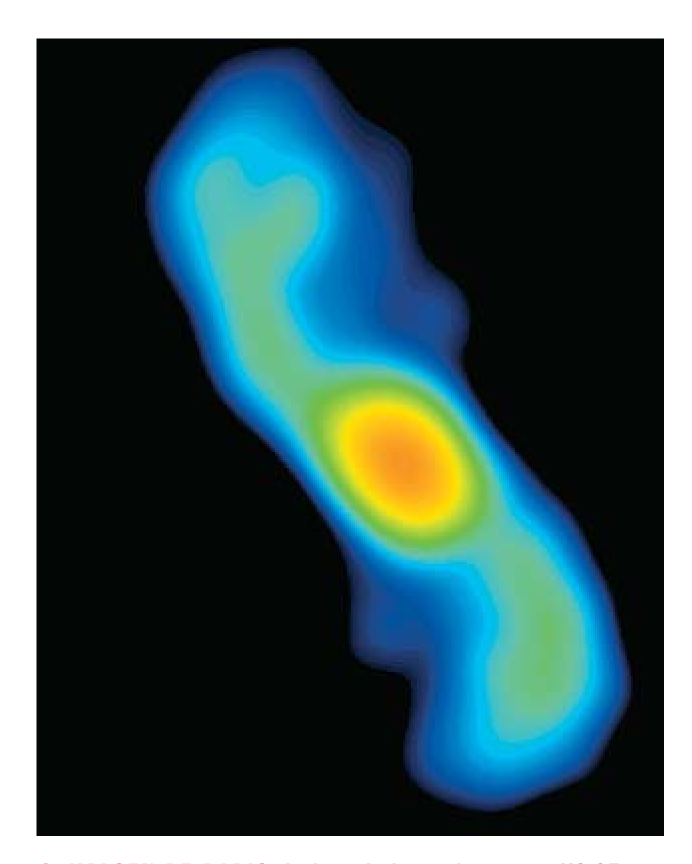


LUIS F. RODRIGUEZ Y YOLANDA GOMEZ

6. MONTAJE con ampliaciones sucesivas de la burbuja de agua descubierta en Cefeo A.



7. DIAGRAMA ARTISTICO de lo que puede estar ocurriendo en los alrededores de la estrella CW Leonis.



8. IMAGEN DE RADIO de la nebulosa planetaria K3-35, tomada con el VLA. Los colores indican intensidad; el rojo es más fuerte y el azul más débil. Se detectó agua hacia el núcleo y hacia las puntas de los dos chorros de gas.

Antares, la estrella más brillante de la constelación del Escorpión. Se trata de estrellas viejas, que se aproximan al fin de su vida.

El agua vuelve a aparecer de manera importante cuando la estrella se halla cercana a su extinción. CW Leonis nos ofrece un ejemplo interesante. Esta vieja estrella, próxima a morir, sufrió un aumento en su brillo que aparentemente calentó una nube de cometas que existe a su alrededor. El calentamiento provocó la evaporación de algo del hielo de la superficie de estos cometas (*véase la figura 7*). El agua, ya en estado gaseoso, emite entre otras líneas (como la línea máser que ya mencionamos) una línea en la región submilimétrica del espectro electromagnético, que fue detectada por el satélite astronómico para ondas submilimétricas (SWAS). Las ondas de radiación se caracterizan por su longitud de onda, determinada a su vez por el proceso que las produce.

Por otra parte, se creía que las estrellas al morir destruían toda el agua que hubiera a su alrededor. Sin embargo, uno de los autores (Yolanda Gómez), junto con investigadores españoles, acaba de encontrar vapor de agua en la vecindad de K3-35, una estrella agonizante en fase de nebulosa planetaria. El descubrimiento se hizo con el Conjunto Muy Grande de Radiotelescopios.

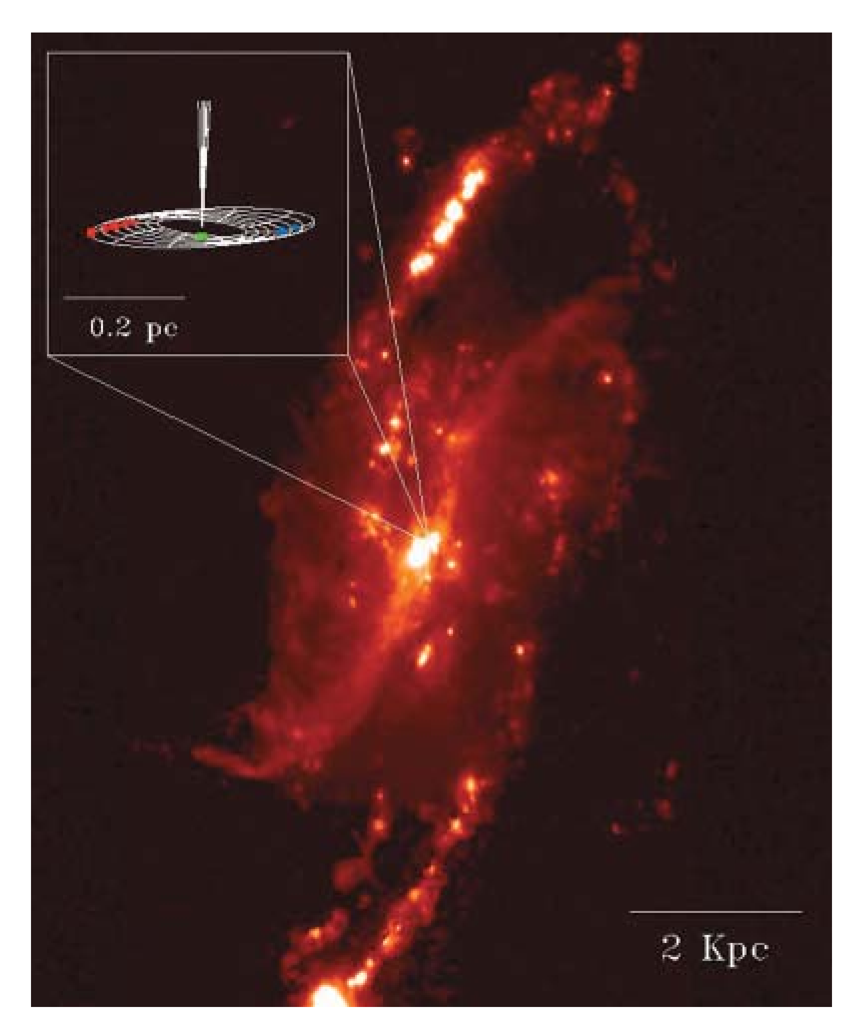
Agua en las nebulosas planetarias

No obstante su nombre, una nebulosa planetaria no tiene nada que ver con planetas; en realidad, se forma cuando una estrella de tipo solar agota su combustible y sufre una especie de metamorfosis: primero se expande aumentando su tamaño cientos de veces y se convierte en una gigante roja. Luego, la estrella comienza a contraerse y se torna cada vez más caliente hasta que ioniza (esto es, arranca electrones a los átomos) al gas que fue expulsado por la estrella en la etapa anterior de gigante roja. Este gas se desprende de la estrella, creando una espectacular cáscara brillante en torno a la estrella moribunda. Durante esta etapa, de la estrella sólo queda un núcleo de nebulosa planetaria.

Pese a que el agua y otras moléculas abundan en las envolventes de las gigantes rojas, la intensa radiación del núcleo, durante la fase de nebulosa planetaria, destruye progresivamente tales moléculas, agua incluida, rompiéndolas en sus átomos componentes.

La detección de agua en K3-35 ha constituido un resultado sorprendente. Sugiere que nos encontramos ante una nebulosa planetaria tan joven, que la radiación del núcleo aún no ha tenido tiempo de destruir todas las moléculas a su alrededor. K3-35, que dista 16.000 años luz de nosotros, en dirección de la constelación de Vulpécula, está constituida por una suerte de rosquilla de gas que rodea el núcleo y por un par de chorros de gas que emergen formando grandes lóbulos (*véase la figura 8*). El vapor de agua se encontró cerca del núcleo del objeto en una especie de disco

LUIS F. RODRIGUEZ Y YOLANDA GOMEZ



9. SE HA DETECTADO la presencia de vapor de agua en el centro de la galaxia NGC 4258 y en otras galaxias.

LUIS F. RODRIGUEZ Y YOLANDA GOMEZ

que rodea al núcleo con un diámetro (25.000 millones de kilómetros), dos veces mayor que la órbita de Plutón alrededor del Sol.

Pero la sorpresa no concernía sólo al hallazgo de agua en las cercanías del núcleo estelar, sino también en dos regiones diametralmente opuestas de la nebulosa, a 750.000 millones de kilómetros del centro de la estrella, coincidiendo con las puntas de los dos chorros de gas que parten de la estrella.

Recientemente, este mismo grupo, junto con otros astrónomos del Observatorio de Robledo de Chavela (España) y de Medicina (Italia), realizaron una búsqueda de vapor de agua hacia otras nebulosas planetarias. La descubrieron en un nuevo objeto, que probablemente sea una nebulosa planetaria recién formada. ¿Cuál es el punto más lejano donde se ha detectado vapor de agua?

En las galaxias externas

La emisión que se capta en la región de radio (con longitud de onda de 1,35 cm) está amplificada por el proceso máser. Merced a ello, ha sido posible detectar vapor de agua aun en las lejanas galaxias externas. Mientras las estrellas de las que hemos estado hablando están a sólo unos miles de años-luz de la Tierra, las galaxias comienzan a aparecer a millones de años-luz. En la figura 9 mostramos una imagen de la galaxia NGC 4258, a 25 millones de años-luz, en cuyo centro se ha detectado vapor de agua orbitando alrededor de un gigantesco agujero negro (u hoyo negro). El movimiento rotacional del vapor de agua en torno al agujero negro permite determinar la masa de éste: unos 35 millones de veces la masa de nuestro Sol.

Se ha detectado vapor de agua en unas 40 galaxias, que por la gran luminosidad de su emisión máser (en comparación con los máseres de nuestra galaxia) reciben la denominación de galaxias megamáser. La más lejana, 3C 403, se encuentra a 800 millones de años-luz y constituye el objeto más remoto donde se haya detectado agua. La distancia a 3C 403 es menos del 10 por ciento del tamaño del universo. Es posible que haya vapor de agua a mayores distancias, pero ni aun la eficiente emisión máser resulta detectable a esa lejanía con los radiotelescopios actuales.

El agua es, pues, común en el universo y sus emisiones le permiten al astrónomo estudiar diversos objetos en el espacio. En cuanto seres humanos, nos gustaría descubrir un planeta alrededor de otra estrella que albergara agua líquida, además de atmósfera y la temperatura adecuada para sostener la vida. Los astrónomos estamos aún lejos de encontrar tal cuerpo, pero no deja de reconfortar el saber que la molécula más importante para la vida existe en otras partes de nuestro universo.

Bibliografía complementaria

ASTRONOMICAL MASERS. M. Elitzur en *Astrophysics and Space Science Library*, vol. 170; 1992.

EVIDENCE FOR A BLACK-HOLE FROM HIGH ROTATION VELOCITIES IN A SUB-PARSEC REGION OF NGC4258. M. Miyoshi et al. en *Nature*, vol. 373, págs. 127-129; 1995.

TOOLS OF RADIO ASTRONOMY. K. Rohlfs y T. L. Wilson (tercera edición). Springer-Verlag; Berlín y Heidelberg; 2000.

SPHERICAL EPISODIC EJECTION OF MATERIAL FROM A YOUNG STAR. J. M. Torrelles, et al. en *Nature*, volumen 411, págs. 277-280; 2001.

WATER-MASER EMISSION FROM A PLANETARY NEBULA WITH A MAGNETIZED TORUS. L. F. Miranda, Y. Gómez, G. Anglada, y J. M. Torrelles, en *Nature*, vol. 414, páginas 284-286; 2001.

Jean-Michel Courty y Edouard Kierlik

Trampas para el agua

El agua es vida, pero también la amenaza. Se filtra en los cimientos de las casas, se condensa en las paredes y en los locales cerrados, destruye. Y los bebés mojados despiertan a sus padres. ¿Cómo librarse de ella? Con absorbentes de humedad. Cuanta más superficie de contacto ofrezcan, mejores serán.

La capilaridad

La eficacia de los secantes se basa en la capilaridad. En el siglo XVIII, el médico inglés James Jurin la analizó sumergiendo capilares (tubos muy finos) en agua. El agua presenta una gran afinidad por el vidrio limpio: "moja" su superficie al máximo, trata de cubrirlo por completo. La gravedad que tira de ella hacia abajo le impide subir hasta el extremo del capilar; se eleva por él hasta una altura inversamente proporcional a su radio (en un tubo de un milímetro de radio subirá 14 milímetros, casi un metro en uno de diez micras).

Volvamos al papel secante y a los tejidos que, como ese tipo de papel, están constituidos por fibras de celulosa entrelazadas. Ofrecen al agua numerosos intersticios, en los que penetra por capilaridad. Cuando los levantamos una vez empapados, el agua permanece atrapada entre las fibras. Las esponjas y los trapos de cocina absorbentes obedecen al mismo principio de capilaridad.

Nos preguntamos entonces: ¿por qué el agua moja tan fácilmente las superficies de muchos materiales? Como sabemos, una molécula de agua está constituida por un oxígeno y dos hidrógenos que comparten cuatro electrones. Sin embargo, el átomo de oxígeno tira hacia sí de esa "cubierta electrónica". Aunque globalmente neutra, la molécula de agua presenta una "polaridad", o sea, excesos de cargas, negativos en el oxígeno y positivos en los dos hidrógenos. Esta molécula polar interactúa de manera intensa con las moléculas cargadas o polarizadas: mientras que el oxígeno (negativo) busca la compañía de las cargas positivas, los hidrógenos (positivos) buscan la de las cargas negativas. Así, las moléculas de agua se fijan de forma duradera en todas las paredes que consten de moléculas polares o eléctricamente cargadas, es decir, en un buen número de ellas. Estas consideraciones permiten aumentar la eficacia de las esponjas y papeles absorbentes.

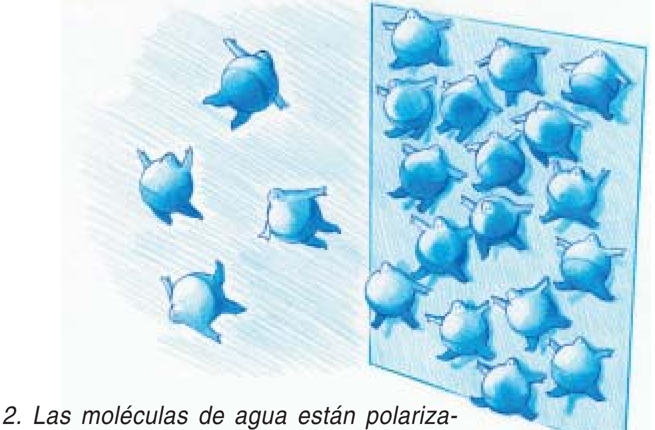
Cloruro de calcio

Para atrapar el agua, hay que presentarle la máxima superficie. ¿Cómo? A menudo ponemos desecantes en los armarios donde guardamos objetos delicados, un aparato de medida, por ejemplo. Esos dispositivos deshidratantes se componen, por lo general, de una cubeta receptora y una recarga que contiene cristales de cloruro de calcio ($CaCl_2$), sal que, disuelta en agua, se disocia en aniones calcio Ca^{++} y cationes cloruro Cl^-. Estos iones se rodean de moléculas de agua, con el ion calcio atrayendo la parte de oxígeno de la molécula de agua, y el ion cloruro la de hidrógeno. El mismo fenómeno tiene lugar en presencia de las moléculas de agua del aire: el catión Ca^{++} y los dos aniones Cl^- captan hasta seis moléculas de agua. Si la humedad ambiental es elevada, un gramo de cloruro de calcio "absorberá" hasta un gramo de agua. En la práctica, la capacidad de absorción de los cristales empleados en las bolsitas y demás absorbedores de humedad es de medio gramo de agua por gramo, pues el cloruro de calcio se asocia en ellos con otros compuestos indispensables para un buen acondicionamiento. Gracias a esa capacidad de absorción se controla la humedad del aire en el entorno inmediato. A 20 ºC, el aire saturado (cien por cien de humedad) contiene una decena de gramos de agua por metro cúbico. En un ambiente así, una bolsita de 100 gramos de cloruro de



BRUNO VACARO

1. El papel de cocina absorbente se empapa por capilaridad: el agua trepa por entre las fibras de celulosa antes de fijarse en sus superficies



2. Las moléculas de agua están polarizadas; ello les confiere grandes afinidades hacia la mayoría de las moléculas y, por tanto, hacia las paredes

calcio basta para mantener seco un armario de unos dos metros cúbicos de volumen. El método presenta un inconveniente: el cloruro de calcio absorbe hasta tal punto la humedad, que se torna delicuescente: se transforma en una salmuera poco agradable, de la que hay que deshacerse regularmente.

Gel de sílice

Si no nos agrada la salmuera, podemos volver a nuestra idea inicial y emplear un material sólido que ofrezca una gran superficie al agua, como los gránulos de "gel" de sílice. Una molécula de sílice se compone de un átomo de silicio y dos átomos de oxígeno (SiO_2). El gel de sílice está formado por gránulos de algunos milímetros de diámetro, muy porosos (un cuarto de su volumen está vacío). Ese esqueleto de sílice, obtenido por evaporación del solvente de una suspensión de sílice (gelificada) en el solvente, tiene una densidad de sólo 0,7 gramos por centímetro cúbico.

El vacío interno de cada grano está constituido por una multitud de poros interconectados de tamaño "nanoscópico" que conforman una superficie total considerable. Así, cada gramo de gel de sílice presenta una superficie interna de 700 metros cuadrados y un volumen interno de 0,35 centímetros cúbicos. En el transcurso de la preparación del gel de sílice se crean numerosas agrupaciones polares que atraen el agua.

Por eso, la superficie interna de los granos de sílice es "golosa" de agua. Al colmarse, los poros de la sílice fijan hasta 0,35 gramos de agua por gramo, algo menos que el cloruro de calcio, pero sin el inconveniente de la formación de salmuera: incluso saturada de agua, la sílice sigue seca al tacto. Estas ventajas explican por qué la encontramos en todas partes, tanto en los embalajes de aparatos fotográficos como en los de medicamentos. Los deshidratadores industriales que actúan por adsorción también la contienen: en ellos, el aire que se trata atraviesa un gel de sílice donde abandona el vapor de agua. Para que "ceda el agua" al gel de sílice, basta calentarlo hasta 130 ºC. Así, el óxido de silicio, uno de los minerales más corrientes en la superficie de la Tierra, produce un deshidratante de uso no sólo universal, sino reversible.

¿Realmente lo encontramos por todas partes? Los padres conocen los despertares nocturnos resultantes de la irritación de las nalgas mojadas del recién nacido. ¿Contienen gel de sílice los pañales? No. Cada micción vierte unos 50 gramos de líquido; para absorber las tres micciones del bebé, serían necesarios no menos de 430 gramos de gel de sílice. Ahora bien, sabemos que los pañales de buena calidad no se humedecen pese a su finura y que pesan menos de 100 gramos. Entonces, ¿qué contienen?

Acido acrílico polimerizado, largas cadenas moleculares donde cada eslabón es una molécula de ácido acrílico. Seco, tiene el aspecto de una sal; para producirlo se debe neutralizar el ácido acrílico con sosa o potasa. Por ello, el polímero lleva numerosos átomos de oxígenos cargados negativamente y ligados a iones sodio o potasio de carga positiva. Por añadidura, las cadenas están conectadas por enlaces moleculares generados en el momento de la preparación.



3. La masa de poliácido acrílico contenida en un pañal absorbe y fija hasta medio litro de agua. La adición de cloruro sódico o de otra sal libera la mayor parte

Al final, el polímero forma una red tridimensional que recuerda a unos espaguetis enlazados por una multitud de hilos de queso fundido.

¿Cómo se comporta ese gel en presencia de agua? Con el ácido acrílico creen los físicos haber conseguido una especie de "esponja definitiva", de poros de tamaño molecular. Además, como la red que forman las cadenas del polímero contiene numerosos cationes de sodio y potasio y muchos aniones de oxígeno, constituye un verdadero "paraíso" para una molécula polar como el agua. Una vez dentro de la red, las moléculas de agua encuentran mil compañeros a los que unirse: unas se acercan a iones de oxígeno negativos, otras rodean iones positivos (los hidratan). Al quedar así liberados en parte de la atracción electrostática de los iones positivos, los iones de oxígeno negativos se repelen, las cadenas del polímero se despliegan y aumenta el volumen del material. Sin embargo, las uniones entre cadenas resisten lo suficiente para que el material se hinche sin disolverse y no dé la detestada salmuera. Los resultados del ácido acrílico polimerizado son impresionantes: absorbe de 500 a 3000 veces su masa de agua destilada.

Por desgracia, la absorción es más baja para el agua salada o la orina, que contienen iones: retienen las moléculas de agua y contrarrestan así la atracción ejercida por los iones que se encuentran en el seno del polímero. Por esa causa, el polímero absorbe sólo del orden de 30 veces su masa. Un pañal, por ejemplo, absorbe hasta 500 gramos de agua y la fija tan bien, que se queda dentro aunque se comprima el polímero (al sentarse el niño).

Este tipo de superabsorbente ya no está hoy limitado a los pañales o a las toallitas higiénicas. Intercalado entre dos capas de tejido, hace de deshidratante en las barquillas de alimentos. Mezclado con caucho, da un mortero de una estanqueidad increíblemente efectiva; una mezcla de esa clase se empleó para prevenir las filtraciones de agua en el túnel bajo el Canal de la Mancha. Si el agua se acerca al mortero, éste se hincha, tapando así las fracturas con una barrera impermeable. ¡Jamás hubiéramos imaginado un superabsorbente capaz de resistir el Canal de la Mancha!

Juan M.R. Parrondo

Zenón y los camellos

Muchos lectores quizá conozcan este viejo acertijo: Un anciano dejó antes de morir los 11 camellos de su rebaño a sus tres hijos, indicando que el primero debería recibir la mitad del rebaño, el segundo una cuarta parte y el tercero una sexta parte. El albacea no sabía muy bien cómo satisfacer los deseos del difunto sin descuartizar algún camello, puesto que al dividir 11 entre dos, cuatro o seis no se obtiene ningún número entero. Pasó toda la noche reflexionando sobre el problema y finalmente encontró una solución extraña, pero incontestable.

Pidió a un amigo un camello y lo unió al rebaño. Con este rebaño de 12 camellos reunió a los tres hijos y leyó solemnemente el testamento de su padre. Al primero le dio la mitad del rebaño aumentado: 6 camellos. Al segundo hijo le entregó un cuarto, es decir, 3 camellos. Finalmente, al último le dio un sexto del rebaño, es decir, 2 camellos. El número total de camellos entregados a los hijos es 11. Por lo tanto, después del reparto, pudo devolver el camello prestado y satisfacer los deseos del difunto.

Este modo de repartir los 11 camellos sorprende a primera vista. El "truco" del reparto estriba en que las fracciones que el anciano padre había asignado para cada hijo no suman 1, sino

$$\frac{1}{2}+\frac{1}{4}+\frac{1}{6}=\frac{6+3+2}{12}=\frac{11}{12}$$

La suma nos indica con absoluta claridad que, para repartir 12 camellos conforme a las fracciones asignadas, sólo es necesario entregar 11.

Hasta aquí el problema clásico. Sin embargo, hace unos días, Paco Blanco, de la Universidad Complutense, me proponía una sencilla variante para solucionar el reparto, íntimamente relacionada con las antiguas paradojas de Zenón. ¿Qué ocurriría si el albacea siguiera al pie de la letra las instrucciones del difunto sin hacer uso del camello adicional? Daría al primero de los hijos 11/2 de camello, al segundo 11/4 y al tercero 11/6. No sin antes malograr la integridad física de algunos de los pobres animales, el albacea se encontraría al final del reparto con 11/12 de camello sobrante, ya que el total repartido es $(11 \times 11)/12$. Como es un hombre honrado que desea que la herencia se entregue íntegramente a los hijos, decide repartir lo que sobra ateniéndose de nuevo a las fracciones estipuladas por el padre. Por lo tanto, da al primero de los hijos $1/2 \times 11/12 = 11/24$ de camello, al segundo $1/4 \times 11/12 = 11/48$, y al tercero $1/6 \times 11/12 = 11/72$. Pero, después de este segundo reparto, sigue sobrándole una pequeña fracción: $11/12 \times 1/12 = 11/144$ de camello. Ni corto ni perezoso, vuelve a repartir este sobrante siguiendo las instrucciones del padre. Este proceso es infinito, ya que, por muchas veces que se realice el reparto de la parte sobrante, siempre quedará una pequeña fracción. En concreto, después de n repartos, al albacea le quedarán $11/12^n$ de camello.

Tras infinitos repartos, ¿cuánto habrá recibido cada hijo? La respuesta es que esta forma de repartir, aunque no lo parezca a primera vista, conduce al mismo resultado que había conseguido el albacea con la ayuda del camello adicional. Para convencernos de ello, pensemos que en todos y cada uno de los infinitos repartos, el segundo hijo *siempre* obtiene la mitad de lo que se le da al primero y el tercero *siempre* obtiene un tercio de lo que consigue el primero. Por tanto, si el primero consigue una cantidad total de camellos x, el segundo obtendrá $x/2$ y el tercero $x/3$. Como, después de los infinitos repartos, se habrán agotado los 11 camellos, la suma de lo obtenido por cada hijo debe ser igual a 11, es decir:

$$x+\frac{x}{2}+\frac{x}{3}=\frac{11x}{6}=11$$

con lo que $x = 6$ y el segundo y tercer hijo reciben, respectivamente, 3 y 2 camellos, tal y como ocurría con el reparto que hacía uso del camello adicional.

El problema está así resuelto. Sin embargo, podríamos haberlo atacado de otro modo, tratando de sumar lo que recibe cada hijo en los infinitos repartos. Por ejemplo, el primer hijo recibe una cantidad de camellos que puede escribirse como una suma infinita:

$$\frac{1}{2}\times 11+\frac{1}{2}\times\frac{11}{12}+\frac{1}{2}\times\frac{11}{12^2}+\frac{1}{2}\times\frac{11}{12^3}+\cdots$$

en donde los puntos suspensivos indican infinitos términos que siguen la misma pauta. Con el argumento de las proporciones, hemos encontrado que esta suma infinita es igual a 6. Por lo tanto, hemos sido capaces de realizar esta suma de infinitos términos. La suma se puede simplificar un poco y escribir en la forma:

$$1+\frac{1}{12}+\frac{1}{12^2}+\frac{1}{12^3}+\cdots=\frac{6\times 2}{11}=\frac{12}{11}$$

Que una suma infinita pueda dar como resultado un número finito parece a primera vista extraño. Así se lo pareció hace más de dos mil años a Zenón de Elea, quien expuso esta extrañeza en forma de paradojas para evidenciar los problemas del movimiento de los cuerpos. Una de las paradojas de Zenón pone

El argumento sobre la paradoja de Zenón se puede generalizar a cualquier fracción r mediante una modificación de la idea de los repartos infinitos en donde sólo hay una persona beneficiaria del reparto. Supongamos un segmento de longitud unidad. Lo dividimos en dos partes, una de longitud $1 - r$ y otra de longitud r, y damos a la beneficiaria la primera de las dos partes (*en rojo en la figura*). Volvemos a dividir el segmento sobrante en dos fracciones dadas por $1 - r$ y r y entregamos la primera. Repetimos la división infinitas veces, tal y como se muestra en la figura, dando siempre el intervalo rojo y dejando el azul para el reparto siguiente. Después de infinitos repartos, habremos entregado todo el intervalo de longitud unidad, que debe ser igual a la suma de todos lo segmentos rojos. Es decir:

$$(1-r)(1 + r^2 + r^3 + \cdots) = 1$$

o también:

$$1 + r^2 + r^3 + \cdots = \frac{1}{1-r}$$

Las distintas fórmulas de sumas infinitas que aparecen en el texto no son más que casos particulares de ésta que acabamos de deducir.

en cuestión que un cuerpo pueda moverse, digamos, de un extremo a otro de una habitación. Su conocido argumento nos dice que el cuerpo tendrá primero que alcanzar el punto medio de su recorrido, luego el punto medio de lo que le queda por recorrer, después el siguiente punto medio y así sucesivamente. El cuerpo tiene que alcanzar infinitos puntos o, dicho de otra manera, consumar un número infinito de pequeños recorridos. Si, por ejemplo, la longitud total del movimiento es un metro, el cuerpo tendrá que recorrer primero la mitad, 1/2, luego la mitad de la mitad, 1/4, a continuación 1/8, y así sucesivamente. Si tiene que hacer un número infinito de recorridos, y en cada uno de ellos invierte una cantidad finita de tiempo, entonces, siguiendo siempre el argumento de Zenón, el cuerpo tardará un tiempo infinito en realizar su movimiento. Con ello Zenón demostraba que el movimiento es imposible o, al menos, algo propio del mundo de las apariencias y que presenta incoherencias lógicas.

Es curioso que Zenón no se diera cuenta de que una suma con infinitos términos puede ser finita. Por su propio argumento, y sin fijarnos en el tiempo que tarda el cuerpo en hacer cada recorrido, sino sólo en las longitudes de éstos, no es difícil darse cuenta de que la suma de los intervalos en los que sucesivamente dividimos el recorrido tiene, por necesidad, que ser igual a la longitud total, es decir:

$$\frac{1}{2} + \frac{1}{2^2} + \frac{1}{2^3} + \cdots = 1$$

Sin embargo, los griegos todavía tenían dificultades con la noción de un infinito que no fuera meramente potencial. Aristóteles, por ejemplo, propone una complicada distinción entre el segmento sin dividir y el segmento dividido infinitas veces; el primero era "actual", el segundo, "potencial", y dudaba de que la longitud de uno fuera igual a la del otro.

Lo que quizás estaba en cuestión, tanto en la mente de Zenón como en la de Aristóteles, era la propia naturaleza del tiempo y el espacio y la posibilidad de subdividirlos infinitamente. Otra de las paradojas de Zenón sobre el movimiento, y quizá la más sugerente de todas ellas, la conocida como *de la flecha*, nos dice que en un instante dado una flecha está en un cierto lugar, ocupando el mismo espacio que ocuparía si estuviera en reposo. Considerando sólo ese instante, la flecha en movimiento no se distingue en nada de la flecha en reposo y podemos por tanto decir que en ese instante la flecha se halla en reposo. Si se halla en reposo en cada instante, la flecha se halla siempre en reposo, luego no se mueve nunca. Aunque parece un mero juego de palabras, la paradoja de la flecha se pregunta por algo que aún es misterioso para la física, al menos para la no relativista: si es posible generar un universo dinámico, en movimiento, a partir tan sólo de una sucesión continua de instantes y qué tipo de conexión causal o de continuidad hace falta para ello. De todos modos, para muchos físicos esta pregunta no tiene sentido. Más bien pensamos que el instante es una idealización, carente de realidad física. Recientemente, un joven estudiante de física australiano, Peter Lynds, ha recibido una considerable, pero en mi opinión no merecida, atención de los medios de comunicación por analizar las paradojas y proponer esta vieja solución: la negación del instante.

Mark Fischetti

VALIDADORAS DE BILLETES

El valor de un pedazo de papel

Cuando se introduce un billete en una máquina expendedora, lo escruta una "validadora". Las primeras se probaron en EE.UU. hará treinta y tantos años para los billetes de un dólar. Aquellos pesados detectores se han convertido ahora en dispositivos que emplean técnicas avanzadas.

Durante décadas, las validadoras de billetes no eran otra cosa que un cabezal magnético —similar al de un magnetófono— que barría en toda su longitud la franja central del billete, arrastrado por rodillos. La tinta magnética de uno de los sellos impresos en el papel y del centro del retrato creaba unas señales características que los circuitos, para determinar el valor y autenticidad del billete, comparaban con las incluidas en una tabla de referencia. Pero el cabezal se ensuciaba con la tinta que se desprendía; había que limpiarlo con frecuencia y los falsificadores podían a veces engañar a la máquina con "billetes" reproducidos en fotocopiadoras que usasen virador magnético.

Las validadoras actuales emplean sensores ópticos, inductivos y dieléctricos que evalúan toda clase de características. Cuesta mucho más engañarlas; abundan ya en las cajas de los hipermercados y en los cajeros automáticos que aceptan depósitos en efectivo.

Pero cada vez que se cambia el diseño de un billete, los fabricantes de validadoras deben apresurarse para instalar nuevos microcircuitos integrados en centenares de miles de máquinas. A los fabricantes les viene bien que se les entreguen billetes de muestra meses antes de que entren en vigor los nuevos billetes; así lo hizo el Tesoro de Estados Unidos en 1998 con una nueva generación de billetes de cinco y diez dólares. Las validadoras actuales disponen de un puerto donde se inserta una tarjeta de memoria flash cada vez que haya que actualizar los circuitos; el operario no tiene que instalar un chip nuevo.

KENT SNODGRASS *Precision Graphics*

1. EN LAS VALIDADORAS DE BILLETES los rodillos empiezan a moverse cuando el borde delantero del billete intercepta el haz activador. Conforme el billete atraviesa la máquina, actúan distintos sensores. Contiene cada uno diodos emisores, que proyectan diferentes longitudes de onda de luz infrarroja y visible, y un fototransistor (el receptor); estos dispositivos captan la reflectividad, la transmitancia y la fluorescencia de distintos puntos del papel para leer el valor del billete, la posición y colores de los sellos, retrato e hilos de seguridad.

2. CADA VALOR posee unas características peculiares que las validadoras pueden verificar; entre ellas, en el caso de los dólares, un sello impreso con tinta de color, un sello negro y un retrato impresos parcialmente con tinta magnética, unos hilos de seguridad que absorben la luz de unas determinadas longitudes de onda, revestimientos que filtran la luz [*no se muestran*] y una marca al agua que altera la densidad del papel.

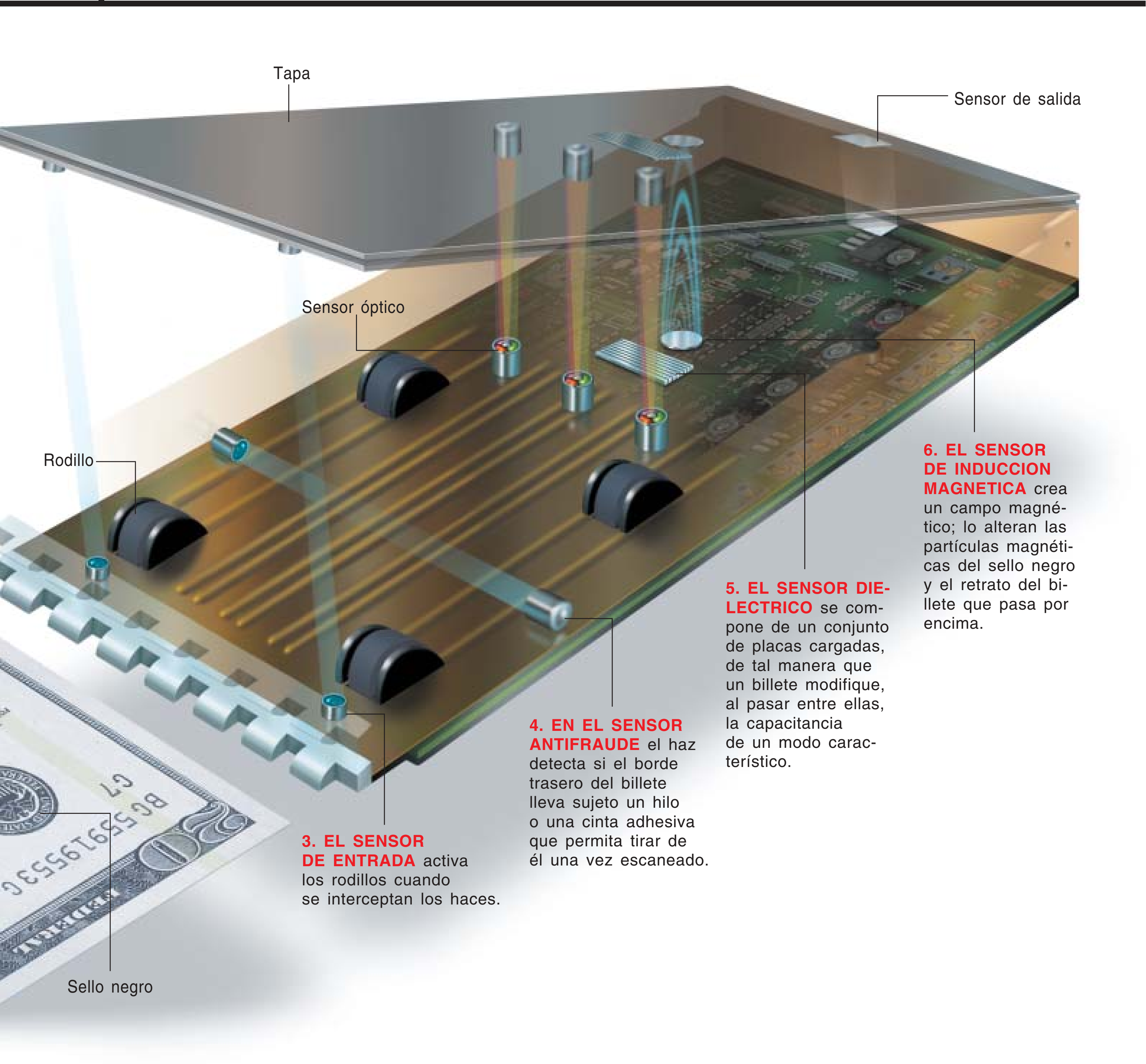
Marca al agua
Hilo de seguridad
Imagen
Sello de color

¿SABIA USTED QUE...?

➤ **RECHAZOS:** En una máquina expendedora introducimos un billete en buen estado, pero la condenada nos lo escupe. ¿Por qué? Hay tres causas principales. Primero, las dobleces repetidas sobre la imagen pueden desmenuzar la tinta magnética, que presentará a los sensores señales magnéticas inválidas. Segundo, si sujetamos el billete demasiado tiempo al insertarlo, podremos perturbar la velocidad regular de admisión que la máquina necesita para desplazarlos sobre los sensores con la precisión debida. Tercero, si las esquinas del billete están dobladas, pueden bloquear los rodillos; la máquina nos lo devolverá.

➤ **LAVADO:** Cuando programan chips y tarjetas de memoria flash para que actualicen las validadoras y admitan billetes de nuevo diseño, los fabricantes envejecen los billetes de muestra pasándoselos de mano en mano una y otra vez, arrugándolos e introduciéndolos en una lavadora. "Aun así", dice Marion Silver, de CashCode, "no son como el dinero de la calle". Con los billetes ya en circulación, quizá deban afinar aún más las máquinas para aumentar el porcentaje de aceptación de los billetes usados.

➤ **DISTINTOS TAMAÑOS:** Muchos países emiten billetes de banco de anchuras diferentes para los distintos valores. A fin de controlar esas variaciones, algunas máquinas poseen un rodete elíptico, justo tras la boca de entrada, que eleva el billete un instante por encima de los rodillos. Cuando el billete se va posando de nuevo, entran en acción unas guías laterales que operan sobre sus lados para centrarlo sobre los rodillos, tras lo cual se repliegan.



3. EL SENSOR DE ENTRADA activa los rodillos cuando se interceptan los haces.

4. EN EL SENSOR ANTIFRAUDE el haz detecta si el borde trasero del billete lleva sujeto un hilo o una cinta adhesiva que permita tirar de él una vez escaneado.

5. EL SENSOR DIELECTRICO se compone de un conjunto de placas cargadas, de tal manera que un billete modifique, al pasar entre ellas, la capacitancia de un modo característico.

6. EL SENSOR DE INDUCCION MAGNETICA crea un campo magnético; lo alteran las partículas magnéticas del sello negro y el retrato del billete que pasa por encima.

El silicio

y sus orfebres

ELECTRONIC GENIE. THE TANGLED HISTORY OF SILICON, por Frederick Seitz y Norman G. Einspruch. University of Illinois Press; 1998.

TRUE GENIUS. THE LIFE AND SCIENCE OF JOHN BARDEEN. THE ONLY WINNER OF TWO NOBEL PRIZES IN PHYSICS, por Lilian Hoddeson y Vicki Daitch, Joseph Henry Press; Washington, 2002.

SOFTWARE PIONEERS. CONTRIBUTIONS TO SOFTWARE ENGINEERING. Edición preparada por Manfred Broy y Ernst Denert. Springer; Heidelberg, 2002.

Se dice, en metáfora socorrida, que la autopista de la información está empedrada de chips de silicio cristalino. ¿Cuál fue el camino que condujo a ella? Tres libros constituyen un bagaje suficiente para el viaje. El de Frederick Seitz y Norman G. Einspruch cartografía el paisaje de los semiconductores; *True Genius* novela, tal es la viveza de un sólido retrato histórico-científico, la odisea del transistor; por fin, *Software Pioneers* nos trae los primeros programas o cómo hacer hablar a un terreno hostil por anodino.

Lejos andaba Antoine Laurent Lavoisier de imaginar que su predicción de la existencia del silicio elemental se convirtiera en materia clave para el desarrollo de una disciplina, la electrónica, que cambiaría el mundo. El padre de la química sugirió en 1789 que el cuarzo constituía un compuesto formado por la unión del oxígeno con un elemento desconocido. Su trágica muerte dejó para Joens Jacob Berzelius la gloria de identificarlo. Se vio luego que se trataba de uno de los elementos dominantes en la litosfera.

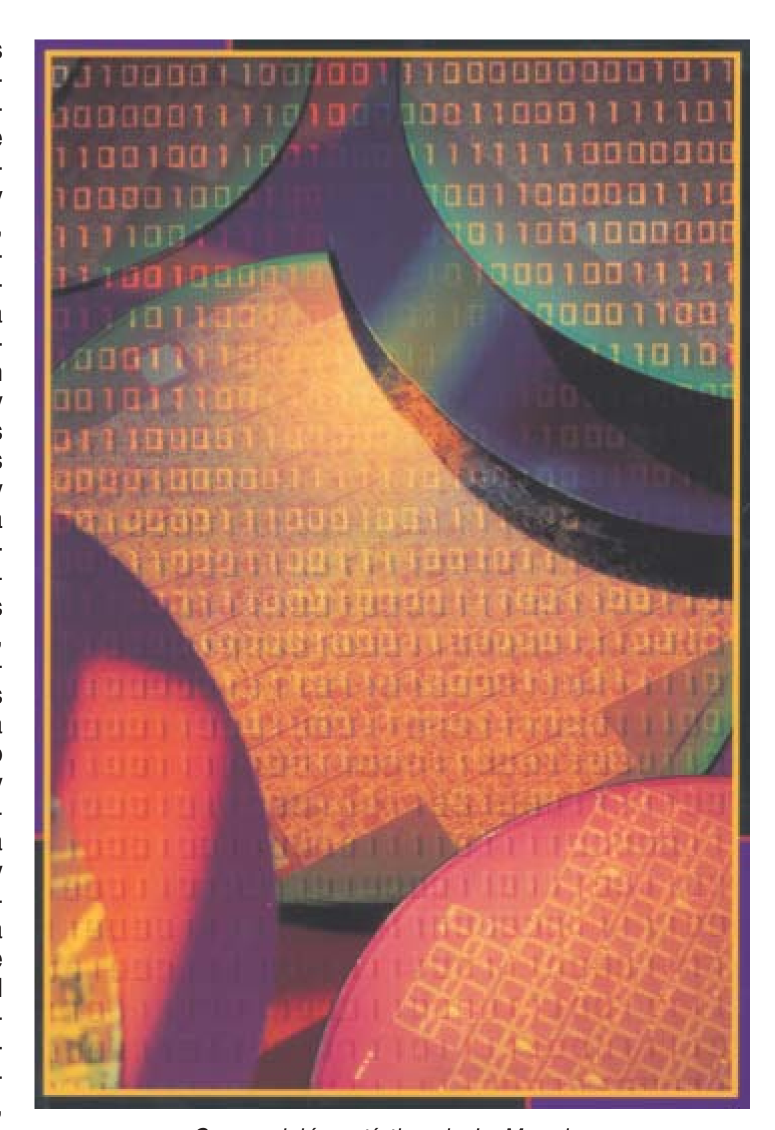
El desarrollo contemporáneo de la electricidad y el magnetismo convergió en el establecimiento de las ecuaciones del electromagnetismo, en 1865, por James Clerk Maxwell. Fundábase en la ley del inverso del cuadrado de la atracción y repulsión de las cargas electrostáticas desiguales e iguales (ley de Coulomb), la continuidad de campos magnéticos y la ausencia de polos magnéticos libres (monopolos), la ley de la inducción de campos eléctricos por modificación de campos magnéticos y la ley de Ampère que rige el comportamiento del campo magnético que rodea a un filamento conductor. Las ecuaciones de Maxwell permitían la transmisión a través del espacio de las ondas electromagnéticas. Se avanzó otro peldaño cuando, en 1880, Jacques y Pierre Curie hallaron el efecto piezoeléctrico, en virtud del cual ciertos cristales que presentan menos niveles de simetría que los más altos permisibles desarrollan una diferencia de potencial si se les somete a compresión o cizalladura.

En la senda ya del aprovechamiento industrial, a comienzos del siglo XX, se dieron pasos muy importantes desde muy pronto. Desde la rectificación de las corrientes generadas, convirtiéndolas de alternas en continuas, hasta la investigación en semiconductores. En los ensayos de rectificación se descubrió que los mejores resultados se obtenían con una unidad en la cual uno de los electrodos en contacto con el semiconductor consistía en un filamento metálico, el "bigote de gato". Aunque los primeros ingenieros de la telegrafía sin hilos descubrieron rectificadores más o menos eficaces, se ignoraba la física subyacente. En realidad el fenómeno de la rectificación no acabó de entenderse hasta después de la segunda guerra. Cierto es que, entre 1909 y 1911, Karl Baedeker realizó importantes contribuciones para poner en claro las propiedades de los semiconductores. Creó finas películas de metales puros sobre vidrios o mica. Estos se transformaban después en óxidos, sulfuros y haluros a través de la exposición a vapores apropiados. Unos años antes, en 1906, Lee De Forest se había interesado por los tubos de vacío. Comprobó que podía modular el flujo de electrones, del filamento al ánodo del diodo, mediante la inserción de un tercer electrodo con su propio potencial. Estaba convencido de que el tubo de tres electrodos podía amplificar y reproducir el sonido.

Tras el primer conflicto mundial, el uso de los bigotes de gato desapareció en aras de los circuitos de tubos de vacío. Pero no desaparecieron los rectificadores cristalinos; los de selenio y de óxido cuproso encontraron uso como convertidores de corriente alterna en continua. En 1920, H. Barkhausen y K. Kurtz ensayaban con un tubo de vacío que producía radiación de un metro, es decir, en el rango de los cientos de megahertz.

La profundización cuántica, y en particular la aplicación del principio de exclusión de Pauli, sacó a la luz la estructura de banda de los semiconductores. En 1931 Alan Wilson estableció que los aislantes tienen las bandas completamente llenas; los metales, las bandas parcialmente llenas. Dentro de estas últimas, los electrones pueden moverse y transportar corriente y los "agujeros" comportarse como una partícula dotada de carga positiva. Los semiconductores, proseguía Wilson, presentan propiedades a medio camino entre los metales y los aislantes Caracteriza a los semiconductores un intervalo entre la banda de energía plenamente llena y su banda inferior sin colmar; bajo circunstancias ordinarias, los electrones no pueden saltar a través de ese intervalo; el material se comporta entonces como un aislante. Pero si se añade energía en forma de luz o calor, algunos electrones adquieren energía suficiente para atravesar el intervalo; la conducción empieza cuando un electrón penetra en la primera banda sin llenar. La conductividad de los semiconductores se muestra muy sensible a las impurezas, sean de sustitución o intersticiales.

Aunque el desarrollo de los semiconductores suele asociarse a los Laboratorios Bell, esta empresa no se fijó en ellos hasta que no revelaron su importancia en las comunicaciones. Se interesó primero por el rectificador de metal-óxido cuproso, inventado por L. O. Graondahl y P. Geiger. Elegido en 1936 director de los Bell, Mervin J. Kelly intuyó que los mecanismos semiconductores desempeñarían un papel principal en el campo de la electrónica y asentó la infraestructura de investigación en estado sólido. Se contrató a William B. Shockley, Dean Wooldridge, Gerald L. Pearson, Foster C. Nix y otros estudiosos de la física y química de los sólidos cristalinos, quienes se agregaron a los ya instalados Joseph Becker, Walter Brattain y Richard Bozorth. En puertas de la segunda guerra mundial, Jack Scaff y Henry Theurer lograban especímenes bastante refinados de silicio que conducían por medio de portadores dotados de carga negativa (electrones) y, otros, por medio de cargas positivas (huecos): se designaron de tipo *n* y de tipo *p*. Una de las muestras obtenidas por R. S. Ohl contenía una región que era de tipo *n* y otra región de tipo *p*, con una interfase entre ambas. Cuando Kelly se enteró de la unión hallada por Ohl y sus propiedades fotovoltaicas, se percató en seguida de su enorme potencialidad en electrónica y decidió mantenerla en secreto. Esa línea de investigación se pospuso hasta después de la guerra, hasta que Brattain y Shockley, a los que se sumó John Bardeen, se hicieron cargo del asunto. (Un poco antes, las propiedades semiconductoras del silicio y del germanio se descubrieron en el curso de las investigaciones militares relacionadas con el radar. En Inglaterra, Denis M. Robinson había aplicado diodos de silicio para mezcladores heterodinos en el radar de microondas, a comienzos del conflicto.)



Composición artística de L. Manning

A Bardeen (*True Genius*), uno de los físicos más importantes y creativos del siglo XX, la sociedad no le ha hecho justicia. Con su transistor comenzó la electrónica, base de la técnica moderna. Hombre modesto, retraído y familiar, resiste la comparación con otros genios de la física contemporánea. Quizá no tuvo par en la conjugación de penetración teórica con dominio de la experimentación. Como muchos, quedó de niño extasiado por la magia de la radio y fabricó su propio receptor “hecho de alambres de ferretería, cajas de conservas y cristal de galena”. Nacido en 1908 en Madison, John Bardeen ingresó a los 15 años en la Universidad de Wisconsin, para estudiar ingeniería eléctrica, porque era la carrera que mejor encajaba con su don congénito para la matemática. Warren Weaver no sólo le enseñó ecuaciones diferenciales, sino cómo vincular modelos formales con la observación. John Van Vleck le introdujo en la física cuántica; Peter Debye, en la mecánica estadística. Por Madison pasaron también, mientras él se graduaba, Paul Dirac, Werner Heisenberg y Arnold Sommerfeld. Un plantel excepcional. Terminada su formación inicial, Bardeen aceptó la oferta de trabajo que le propuso Gulf Oil Company en Pittsburgh. Allí se ocupó de calcular las características de un campo petrolífero potencial. Trabajó en prospección electromagnética, en la interpretación de los registros magnéticos y de la variabilidad de la resistividad eléctrica.

Mas si quería hacer carrera en física o matemática, debía completar su preparación. Pensó en Princeton. El Instituto de Estudios Avanzados había contratado en 1930 a John von Neumann y Eugene Wigner, del círculo de Berlín. Bardeen disfrutó de los seminarios sobre mecánica cuántica y relatividad; en particular, el dictado por von Neumann en torno a la “teoría del operador”. Asistió al curso, anual, de electrodinámica cuántica impartido por Dirac. Quedó impresionado de las clases de Robinson sobre relatividad y cosmología. Mientras residió en Princeton expusieron sus avances Erwin Schrödinger, creador de la formulación ondulatoria de la mecánica cuántica, e Isadore S. Rabi, cuyos experimentos sobre haces moleculares le habían permitido medir el espectro de radiofrecuencia de los núcleos atómicos. Tras varios escarceos, Bardeen



John Bardeen

optó por realizar la tesis de doctorado con Wigner, lo que suponía aplicar la mecánica cuántica a sólidos reales, no ideales.

El físico húngaro le enseñó el arte de discernir los problemas centrales; también, a descomponer un problema en secciones menores, de menos alcance o mayor simplicidad, y, por fin, a vaciar cuanto se hubiera publicado sobre un asunto. Por tema de tesis, Wigner le sugirió calcular la función trabajo de un metal, la energía que debe añadirse para extraer de su superficie un electrón. Reducir la función trabajo de un filamento supondría, para la industria, un ahorro valioso de energía. Debía empezar por todo lo escrito sobre física de sólidos y conocer la interacción entre electrones de un metal y la interacción entre electrones y red cristalina. En su tesis, terminada en 1935, creó un modelo de los electrones en la superficie del metal. De Princeton se trasladó a Harvard. Se centró en el cálculo de la función de onda de diversos álcalis y abordó la "superficie de Fermi", una superficie bidimensional de un espacio transitorio. Una primera escaramuza en torno a la superconductividad se saldó con un fracaso. En 1911, Heike Kammerlingh Onnes había observado que, a temperaturas muy bajas, ciertos metales y aleaciones perdían su resistencia eléctrica. En el curso de las cuatro décadas y media subsiguientes, no hubo físico teórico que no intentara explicar el fenómeno.

Terminado su servicio de guerra en el Laboratorio Naval, Bardeen aceptó en 1945 una plaza en los Laboratorios Bell. Se sumergió en los semiconductores. Ese mismo año, Shockley, su jefe de grupo, había venido intentando desarrollar un transistor de efecto campo, sin éxito. Shockley le pidió que echara un vistazo a su esquema de amplificador de efecto campo de silicio. Aplicando un campo eléctrico perpendicular a una lámina de silicio, el campo extraería cargas de la lámina hacia la superficie. En una muestra fina, según Shockley, el campo provocaría un cambio sustancial en los portadores de carga disponibles. En este diseño, el campo desempeñaría el papel de una rejilla. Pero el diseño no funcionaba en la práctica. Bardeen se percató de que en ese sistema los electrones gozaban de mayor movilidad que los iones. Se producía un exceso de carga negativa sobre la superficie, haciendo neutra la carga total.

Bardeen desarrolló una nueva teoría, donde predecía que un número sustancial de los electrones quedarían atrapados en los estados de superficie. Incapaces de contribuir a la conducción, los electrones atrapados limitaban la variación en la conductividad producida por el campo aplicado. Pero, ¿eran reales los estados de superficie? Admitido que fueran, ¿cómo se comportaban? El grupo de estado sólido se repartió las tareas: Brattain estudió las propiedades de superficie, Pearson las propiedades globales (movilidad de agujeros y electrones), Gibney la química física de superficies. Bardeen y Shockley se reservaron la coordinación de las tareas. Para entender mejor los estados de superficie, Bardeen propuso un experimento en el que la temperatura se rebajara hasta que los electrones de los estados de superficie quedaran "congelados".

Tras meses de ensayo y error, y de un viaje de los coordinadores por diversos laboratorios europeos, se llegó a noviembre de 1947, decisivo en la historia del transistor. Brattain se había encontrado con un problema aparentemente menor en el curso de uno de sus experimentos. Se producían gotitas de agua en condensación sobre el sistema experimental que provocaban un efecto espurio. En su empeño por evitar una tarea enojosa de semanas que le supondría el bombear toda el agua fuera, tomó un atajo: sumergió el sistema en diversos líquidos; se quedó desconcertado cuando observó que el efecto fotovoltaico que estaba estudiando aumentaba siempre que el líquido era un electrolito. Brattain y Gibney advirtieron que, si utilizaban agua o un electrolito, se formaría una capa de carga positiva en una superficie y una capa de carga

Bioarqueología de América

The Backbone of History. Health and Nutrition in the Western Hemisphere. Dirigido por Richard H. Steckel, Jerome C. Rose. Cambridge University Press; Cambridge, 2002.

Este libro presenta los resultados de un proyecto de cooperación entre historiadores de la economía y de la población y antropólogos físicos trazado a partir de 1990 bajo la dirección de los editores, con el objetivo de reunir y analizar conjuntamente los hallazgos paleo-antropo-patológicos y paleodemográficos en el continente americano, de los últimos siete mil años, para estudiar la evolución del estado de salud de sus poblaciones. Con tal fin se acordó una sistemática uniforme de recogida y presentación de datos, generándose una base (*The Health and Nutrition in the Western Hemisphere database*) con información de 12.520 esqueletos procedentes de 218 yacimientos de toda América (con más abundancia del norte, suministradores del 52 % de los restos individuales). Estamos ante una muestra de la ambición de la llamada bioarqueología y de su voluntad de servir de referente objetivo a otros acercamientos al pasado humano. De ahí el título del presente volumen, que nos presenta nada menos que "la columna vertebral de la historia", lo que lleva al extremo la analogía estructural y la metáfora de centralidad para la aportación propia. Los historiadores de la economía, como el propio Steckel, aportan a esta empresa su entrenamiento en métodos cuantitativos y en el estudio del problema histórico de la estatura de los individuos, como indicador del estatuto nutricional y de salud de las poblaciones, desarrollado en los últimos 20 o 25 años (recuérdese la compilación de Steckel y Roderick Floud, *Health and Welfare during Industrialization*, Chicago, 1997), mientras que los antropólogos, como Rose, contribuyen con su experiencia en el manejo de los restos humanos dentro del programa actualizado de la paleopatología con perspectiva ecológica, aparecida a finales de la década de 1960 y concretada en líneas de trabajo activas en Estados Unidos en los quince o veinte años siguientes. El libro se compone de nueve grandes apartados: introducción, metodología (3 trabajos), estudios de casos, subdivididos regionalmente: poblaciones europeas y africanas en el norte (5 trabajos), poblaciones indígenas en el istmo (2 trabajos), indígenas y europeos en el sur (2 trabajos), indígenas del norte (5 trabajos), más una síntesis ("Los patrones de salud en el continente americano") y unas conclusiones firmadas por los editores, así como un epílogo (2 trabajos que reflexionan sobre el sentido y significado de este empeño), finalizando con un completo índice temático, topográfico y onomástico. Un total de 52 personas se reparten la autoría de los textos, con particular presencia de los editores, que participan, juntos o por separado, en seis de los capítulos.

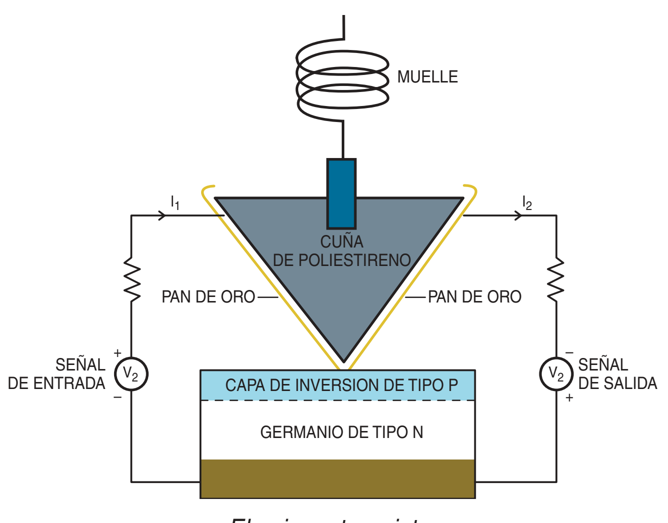
Llama la atención en este libro su rigurosidad formal: la objetivación de los resultados de un programa de trabajo, teóricamente sustentado, aplicado en diversos estudios de campo y finalmente comentado y discutido en su validez general. Su contenido es la paleoepidemiología de la salud, incluyendo aspectos referidos a fertilidad y supervivencia, no sólo enfermedad y muerte, con la ambición ya indicada de abarcar todo un continente y una amplísima época, desde la prehistoria hasta el comienzo de la era industrial. Esta ambición aparece subrayada por la reflexión final de George J. Armelagos, quien enfatiza el abandono de los viejos principios de un quehacer paleopatológico básicamente clínico, individual, centrado en la aparición de la enfermedad y con contenidos eminentemente descriptivos y deudores de las aportaciones forenses y biomédicas, sustituidos por una voluntad de teorización, mediante la práctica de la "inferencia fuerte", la perspectiva poblacional y la integración con los análisis ambientales y culturales. Reconoce en este programa la continuación del marcado por él en sus estudios sobre las poblaciones neolíticas y el agravamiento del estado de salud que acompañó inicialmente la sedentarización, a través de la utilización de los indicadores esqueléticos de estrés (un recurso en cuyo establecimiento ha sido crucial la contribución de Allan Goodman, Jerome Rose y el propio Armelagos). La contribución de Steckel y Rose da un paso más, al generar un índice numérico del estado de salud de las poblaciones, que denominan Mark I, basado en el comportamiento de dichos indicadores y que permite su empleo con fines mensurativos y comparativos entre distintas poblaciones (expuesto en el capítulo 3). En síntesis, este índice numérico toma en cuenta la gravedad de los distintos indicadores de estrés (estatura, hipoplasia del esmalte dentario, problemas odontológicos, anemia indicada por hiperostosis porosa —criba orbitaria—, reacciones periósticas —indicadoras de infecciones—, enfermedades degenerativas articulares y traumatismos, según una escala de 0 a 100) otorgando el mismo peso a todos ellos, y ajustado según la distribución de edades de la población de que se trate. El afán cuantificador será bien acogido por muchos, en especial quienes piensen, con los autores del capítulo 14, que "el valor de la investigación bioarqueológica consiste en que aporta concreción a las interpretaciones historiográficas basadas en fuentes impresionistas" (p. 434); o será sometido a todas las cautelas presentes en su propia metodología, pasando por el conjunto de suposiciones con que hay que operar, la conversión de los datos procedentes de restos incompletos y el valor limitado de los restos óseos (su estatuto de objetos no impide que los restos esqueléticos sean mudos respecto a la viruela o el sarampión, dos de los grandes asesinos de las poblaciones nativas americanas, como se indica en el capítulo 16) e incluso la barrera de la objeción teórica levantada por W. Wodd al plantear su "paradoja osteológica". Hay quien llama a "no cometer la injusticia de limitarnos a tener en cuenta los datos óseos en tanto que suministradores de índices numéricos" (p. 500). Se trata, en definitiva, de una contribución muy interesante, que parece una primera entrega de lo que promete ser un programa de investigación sostenido a más largo plazo, pues conocemos la implicación de Richard Steckel, Phillip Walter, Paul Sciulli y Clark S. Larsen en un nuevo proyecto titulado "Historia Mundial de la Salud", que comprendería el estudio de restos esqueléticos procedentes de Europa, Asia, Africa y Australia todo el hemisferio occidental, previsiblemente con las técnicas y recursos originados en el proyecto colectivo del que da cuenta el presente texto.

—Esteban Rodríguez Ocaña

negativa en la otra. De pronto, el equipo se dio cuenta de que podía construir un amplificador de efecto campo. Pero quedaba un problema importante: cómo proyectar el cambio causado por el potencial variable en un segundo circuito.

Brattain y Bardeen se propusieron construir un amplificador real el 21 de noviembre. Aunque su idea no equivalía todavía a un amplificador, sí encerraba la mayoría de los componentes del primer transistor. "La geometría entrañaba un contacto puntual, aislar su superficie y colocar el punto debajo de la superficie del conductor, y luego rodearlo con una gota de electrolito que hiciera contacto con otro metal, para así modular el flujo de corriente desde el punto hasta el semiconductor mediante un campo eléctrico a través del electrolito". Durante varias semanas Bardeen y Brattain siguieron con el problema del amplificador semiconductor, introduciendo modificaciones. Pero el cambio principal procedió de una sugerencia de Bardeen el 8 diciembre: sustituir por germanio el silicio. Siguieron explorando. Hasta que, el 15 de diciembre, lograron que el sistema doblara el voltaje. También funcionaba a altas frecuencias. Fundado en los agujeros introducidos en el germanio el transistor se llamó bipolar. Operaba de acuerdo con un principio completamente diferente del mecanismo de efecto campo ideado por Shockley. El transistor bipolar consta de tres electrodos, de triple voltaje, cuya operación depende de la elección de potenciales aplicados al emisor, del colector y de la base. Sirve de multiplicador de corriente en razón de la capacidad de los portadores de signo opuesto para apantallarse.

El nombre "transistor" lo sugirió John R. Pierce. Se habían propuesto varios: triodo semiconductor, amplificador de estado de superficie y triodo cristalino. En mayo de 1948, Pierce entró en el despacho de Brattain. "A ti te estaba esperando", le espetó éste. Tras discutir sobre el asunto, Pierce señaló que el tubo de vacío operaba en razón de su transductancia, mientras que el nuevo ingenio operaba en razón de su transresistencia; se trataba de un análogo eléctrico del tubo de vacío. Brattain proponía que el nombre rimara con otros empleados para designar mecanismos de estado sólido ("varistor" y "termistor", por ejemplo). Pierce avanzó entonces el de "transistor". El nombre aludía al fenómeno de la transferencia de carga desde el emisor hasta el colector.



El primer transistor

Cuando en noviembre de 1956 recibió el Nobel por el transistor, Bardeen llevaba ya varios años dando clases de física en la Universidad de Illinois. Ahora trabajaba en superconductividad. Algo tuvo que ver en ello cierta llamada, en 1950, de Bernard Serin, físico experimentalista de la Universidad de Rutgers, quien quería comentarle las implicaciones de ciertos hallazgos de su grupo. Al estudiar los isótopos de mercurio, el grupo de Serin había encontrado un "efecto isótopo" claro y definido: cuanto más ligera la masa, más alta la temperatura a la que el material se tornaba superconductor. El hecho de que interviniera la masa indicaba la participación también de la red, lo que sugería una relación con la interacción electrón-fonón.

En busca de una explicación de la superconductividad, estado exótico de la materia a bajas temperaturas en el que se desvanece toda traza de resistencia eléctrica, se habían empeñado, sin lograrlo, Feynman, Albert Einstein, Niels Bohr, Werner Heisenberg, Wolfgang Pauli, Lev Landau, Fritz London y muchos más. El teorema cínico de Felix Bloch —"toda teoría de la superconductividad puede ser refutada"— refleja la frustración reinante. Bardeen creyó siempre que la solución, de hallarse, debía seguir la pauta iniciada por London, para quien la superconductividad era una estructura cuántica a escala macroscópica.

Bardeen comenzó a entender que la interacción de atracción inducida por fonones surgía en situaciones como la del polarón, en la que un electrón se mueve atrayendo hacía sí la red positiva. En los casos en que la transferencia de energía era pequeña, la interacción de atracción superaba la repulsión. De ello se desprendía que, para pares de electrones próximos a la superficie de Fermi, la interacción neta era de atracción. ¿Podría subyacer ese mecanismo bajo la superconductividad? En dar con la respuesta afirmativa tardó años. En 1953 se agregó a su departamento J. Robert Schrieffer, quien había defendido una tesis sobre el intervalo de niveles de energía en la estructura multiplete de los átomos de los metales de transición. Más tarde arribó Leon Cooper. A ambos les recomendó la lectura de los textos de London y de David Shoenberg. La noción de la ruptura de la simetría demostró ser un marco fecundo para conceptualizar la superconductividad.

Bardeen calculó la energía de condensación en términos de intervalo de energía y de campo crítico, obteniendo una relación entre esas dos magnitudes experimentales. Sabían que Feynman estaba trabajando en el mismo problema de la superconductividad, recurriendo a teorías de campos. Temiendo que les adelantara en la solución, Bardeen propuso un plan de ataque: Schrieffer se ocuparía de las propiedades termodinámicas, Cooper del efecto Meissner y otras propiedades electrodinámicas y Bardeen se encargaría del transporte y de las propiedades del no equilibrio. Se alzaron con el triunfo: la superconductividad surge del acoplamiento entre electrones y fonones, una interacción en cuya presencia el sistema forma un es-


DATE Dec 24, 1947
CASE No. 38139-7

electrode. Thus A acts as a cathode and B as a plate in the analogous vacuum tube circuit. The ground corresponds to the grid, so the action is similar to that of a grounded grid tube. The signal is introduced between the ~~cathode~~ A (the cathode) and ground (grounded grid). The output is between B (the plate) and ground. The ... signs of the potentials are reverse from those in a vacuum tube.

El transistor, análogo de un sistema triódico

tado fundamental superconductor coherente en el que los estados individuales de una partícula se encuentran ocupados a pares, de suerte que si estado está ocupado, el otro también. El equipo anunció la teoría BCS (Bardeen-Cooper-Schrieffer) en marzo de 1957.

La teoría constituyó una etapa inicial decisiva en la creación del cuadro mecano-cuántico de sistemas de muchos cuerpos, líquidos y sólidos, cuyo comportamiento estaba determinado por la interacción entre sus electrones y otros componentes microscópicos. La teoría ha dilatado también nuestra comprensión de la física nuclear, física de partículas elementales y astrofísica. Aunque la superconductividad no ha tenido todavía el mismo impacto que el transistor en nuestra vida diaria, los materiales superconductores han comenzado a entrar en varias técnicas importantes. Por ese hito, Bardeen volvió a recibir el Nobel en 1972.

Texas Instruments decidió en 1951 que el transistor formara parte del núcleo central de su negocio. International Business Machines (IBM), atendiendo al consejo de John von Neumann de que la revolución que se avecinaba se hallaba en la computación a través del empleo de una programación apropiada de los circuitos electrónicos digitales, hizo volver la mirada de la compañía hacia el nuevo descubrimiento. El mismo giro dieron Hewlett-Packard y Motorola. El material estaba ahí. Sólo faltaba domeñarlo en la dirección computacional iniciada por Turing y el propio Neumann.

¿Quiénes fueron los adelantados en su programación? Manfred Broy y Ernst Denert (*Software Pioneers*) han recuperado, en libro acompañado de cuatro discos, 16 trabajos seminales, con el sello que imprimieron en la investigación subsecuente. Usuarios inexpertos no solemos caer en la cuenta del trabajo intangible encerrado en la programación, una labor proclive al error y compleja. Muchos ignoran que los teléfonos celulares están controlados por más de un millón de líneas de código de programa o que un automóvil moderno de lujo lleva en su interior una potencia de computación y software superior a la de una sonda Apolo.

Se abre la obra con Friedrich L. Bauer, creador del "análisis", la estructura de los datos favorita del informático. Permite descomponer y evaluar las fórmulas algebraicas. El método ha cumplido ya cuarenta años. En nuestros días esa estructura se halla omnipresente; extendida ahora al análisis sintáctico en compiladores y en sistemas de temporización. Bauer intervino también en la definición de Algol 60. Aunque el lenguaje ha dejado de aplicarse, ejerció una profunda influencia en nuestros lenguajes de programación, que en su mayoría arrancan del mismo. Descubrió el principio de bloqueo y el procedimiento recursivo.

La orientación por objetivos constituye hoy el epítome del diseño y metodología de programación. Pese a lo que se supone, no se originó con el C++, a mediados de los ochenta, ni siquiera con Smalltalk, a finales de los setenta, sino casi dos decenios antes con Simula 67, que fue desarrollado por Ole-Johan Dahl y Kristen Nygaard. Simula portaba también el gen Algol y ha transmitido su propio gen de orientación por objetivos a los subsiguientes lenguajes de la misma progenie.

A Niklaus Wirth le debemos la creación del Pascal. Se propuso crear un lenguaje de programación que pudiera emplearse para enseñar lenguajes de programación. Con Pascal demostró cómo operaban juntas las estructuras de control y las estructuras de datos. El advenimiento del microcomputador sancionó su difusión universal. En 1979 le sucedió el Modula-2 que satisfacía las necesidades de la programación modular en equipos.

Uno de los sistemas de computación más importante de todos los tiempos, la arquitectura IBM, salió de la poderosa mente de Fred Brooks, quien ideó el sistema operativo OS/360. De equiparable talla, Alan Kay inventó el ordenador personal y la interfaz para el usuario basada en ventanas de pantalla y ratón. Sobre su prototipo se apoyó Apple para Lisa y Mac.

De una definición tan simple como la de que una relación es un subconjunto del producto cartesiano de *n* conjuntos, partió el primer sistema de base de datos relacionales, el sistema experimental R, de IBM. Para su explotación Rudolf Bayer ideó el árbol-B. Peter Chen introdujo su modelo de entidad/relación (E/R), un método para crear modelos que especificasen y diseñasen bases de datos relacionales. A partir del mismo, aprendimos que el mundo, o al menos la forma en que se representa en sistemas de información, consta de objetos y relaciones entre ellos.

Y así, la invención de la programación estructurada, el análisis estructurado, la corrección de datos, la modularización, la especificación de clases de datos abstractos, revisiones y controles, el diseño de patrones y otros puntales nada esotéricos que mueven el mundo.

—LUIS ALONSO

AVENTURAS PROBLEMÁTICAS

Dennis E. Shasha

Excursionista perdido

Un excursionista se encuentra en algún punto de una zona cuadrada de 10 km de lado gravemente herido. Incapacitado para moverse, y sin saber su posición, lanza una señal de socorro que tiene un alcance de 2 km. Cuando el equipo de rescate se encuentre dentro de ese radio de alcance, un localizador direccional les llevará directamente hacia el herido. El problema consiste en garantizar que se reciba la señal de socorro lo antes posible. Se supone que podemos partir de cualquier punto del perímetro del cuadrado y viajar sin detenciones. El vehículo es capaz de avanzar un kilómetro cada 10 minutos.

Como problema preliminar, consideremos un rectángulo en lugar de un cuadrado. Supongamos que el rectángulo tiene un área de 100 km cuadrados. Para tener la certeza de dar con la señal de socorro en el mínimo tiempo, ¿qué dimensiones debería tener el rectángulo?

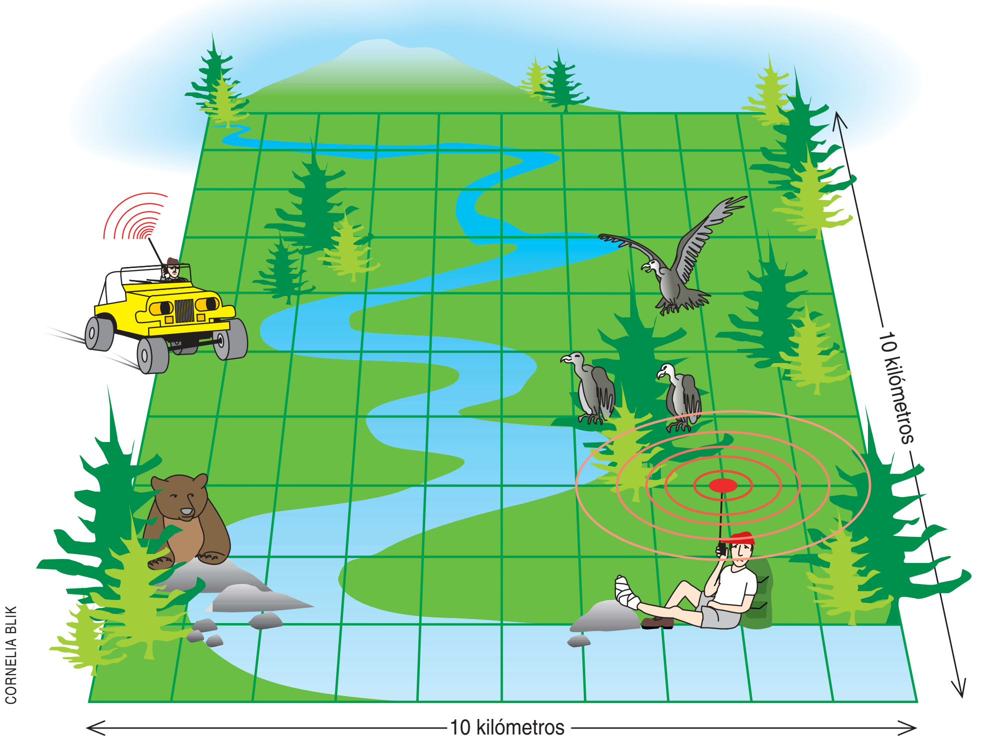
En el caso del cuadrado de 10 km de lado, ¿será posible encontrar una solución que garantice la detección del excursionista en menos de 300 minutos? Este problema admite numerosas variantes. Puede haber más de un equipo de rescate, o bien puede que ciertas sendas resulten más fáciles de recorrer. Las variantes que me interesan más, sin embargo, entrañan la modificación de la señal de socorro. Por ejemplo: ¿cómo se ha de proceder si la señal se activa solamente durante un minuto de cada dos? ¿Es posible en tal caso alguna solución de menos de 350 minutos?

Solución del problema del mes pasado:

He aquí una solución en 14 minutos para el caso de 7 mensajes: Se envían A, B y F a los 0 minutos. Se comienza G a los 3 minutos, D a los 6, C a los 7 y E a los 8.
Si se añaden otros tres mensajes más de 4 minutos cada uno (sean H1, H2 y H3) podemos acabar en 18 minutos como sigue: Se empiezan A, B y H1 en el minuto 0. Se empieza F en el 4; D en el 6; G y H2 en el 7; E a los 11; C y H3 en el minuto 14.

Solución en la Red

Podrán ver una explicación más completa de la solución del problema del mes pasado y la solución del problema de este mes visitando www.investigacionyciencia.es.



¿Qué camino garantiza que se llegue en tiempo mínimo al alcance de la señal del excursionista, si se desconoce su situación en el territorio cuadrado?

SOLUCION DEL PROBLEMA PRELIMINAR: El mínimo tiempo de detección garantizada se obtiene con un rectángulo de 25 km de largo por 4 de ancho. El vehículo parte del centro de uno de los lados menores del rectángulo y viaja en línea recta hasta el punto medio del lado opuesto. Durante este recorrido de 25 km, en el que tarda 250 minutos, el todo-terreno pasa a un máximo de dos kilómetros de cualquier punto del rectángulo.

...DE DICIEMBRE 2003





CUMULOS GLOBULARES, por Stephen E. Zepf y Keith M. Ashman

Se suponía que los cúmulos globulares de estrellas constituían unas estructuras de remota antigüedad. La investigación reciente se inclina por situar su origen en un momento más cercano.



MUSCULOS ARTIFICIALES, por Steven Ashley

Está próxima la comercialización de nuevos dispositivos productores de movimiento —accionadores, motores y generadores— basados en polímeros que modifican su forma ante estímulos eléctricos.

FUSION EN EL NORTE, por Matthew Sturm, Donald K. Perovich y Mark C. Serreze

Los hielos marinos y los glaciares del Artico se están fundiendo; el permafrost comienza a derretirse y la vegetación arbustiva cede paso a la tundra. Tales cambios podrían repercutir en el planeta entero.

VIRUS CONTRA TUMORES, por Dirk M. Nettelbeck y David T. Curiel

Una nueva técnica, la viroterapia, se ocupa de domeñar partículas víricas para que cumplan una misión inédita en ellas, la lucha contra el cáncer.

TOPOISOMERASAS DE ADN DE TIPO II, por Joaquín Roca

Mediante cortes momentáneos en las cadenas del ADN las topoisomerasas de tipo II modulan la torsión de la molécula y eliminan los anudamientos que se generan en la doble hélice durante los procesos de actividad genética.

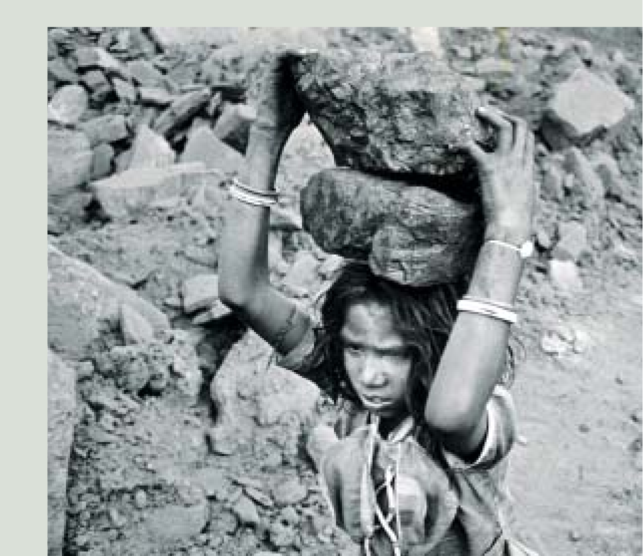


EL AMBIGUO EXITO DE LOS HERMANOS WRIGHT, por Dan Schlenoff

Los hermanos Wright lograron el control en el aire de su invento, aspecto clave para el advenimiento de la aeronáutica. Su empeño por mejorarlo en secreto casi les costó la gloria.

CHINA ESPACIAL, por James Oberg

El lanzamiento del primer satélite tripulado ha convertido a China en la nueva potencia espacial.



ECONOMIA DEL TRABAJO INFANTIL, por Kaushik Basu

Las campañas para evitar que se utilice mano de obra infantil tienen mayores probabilidades de éxito si la ley se acopla al mercado.

ULUGH BEG, por Bernhard Dumont

Uno de los astrónomos más famosos de Oriente en el siglo XV, este soberano hizo construir en Samarcanda un gran observatorio astronómico y realizó una competente investigación del firmamento.